

**IMMUNGLOBULINE UND
ANTIKÖRPERMANGELSYNDROM UND DAS
VERHALTEN DER SERUMPROTEINE
ALPHA₂-HAPTOGLOBIN, COERULOPLASMIN UND
TRANSFERRIN BEI
CHRONISCH LYMPHATISCHER LEUKÄMIE**

Anna Maria Mlaka

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern
der Universität München

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. M. Knedel

IMMUNOGLOBULINE UND ANTIKÖRPERMANGELSYNDROM UND DAS VERHALTEN DER
SERUMPROTEINE ALPHA₂-HAPTOGLOBIN, COERULOPLASMIN UND TRANSFERRIN
BEI CHRONISCH LYMPHATISCHER LEUKÄMIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anna Maria Mlaka geb. Mayr
aus Peiting

München 1976

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. A. Fateh-Moghadam
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Knedel
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 7. 1976



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1. Antikörpermangelsyndrom und Immunglobulin, Definition und Einteilung	1
1.2. Eigenschaften und allgemeine Bedeutung des α_2 -Haptoglobins, des Transferrins und des Coeruloplasmins	3
2. <u>FRAGESTELLUNG</u>	6
3. <u>UNTERSUCHUNGSGUT</u>	7
4. <u>METHODIK</u>	14
4.1. GESAMTEIWEIßBESTIMMUNG	14
4.2. CAF-ELEKTROPHORESE	14
4.3. IMMUNELEKTROPHORESE	14
4.4. QUANTITATIVE IMMUNGLOBULINBESTIMMUNG	15
4.4.1. Beschickung der Platten	15
4.4.2. Konzentration der Antigenlösungen	16
4.4.2.1. Partigenplatten	16
4.4.2.2. Low Level Diffu-Gen Platten	16
4.4.3. Auswertung	16
4.4.3.1. Mikroskopische Ablesung	16
4.4.3.2. Berechnung mit Computer	17

	Seite
4.5. STATISTISCHE BERECHNUNGEN	18
5. <u>ERGEBNISSE</u>	20
5.1. BEFUNDE BEI NORMALPERSONEN	20
5.2. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	20
5.3. BEFUNDE BEI CHRONISCHER LYMPHATISCHER LEUKÄMIE	21
5.3.1. <u>Humorale Immunität</u>	21
5.3.1.1. Klinisch manifestes AMS und Infektarten	22
5.3.1.2. Gesamteiweiß, elektrophoretische Gamma- und Albuminfraktion	23
5.3.1.3. Immunglobuline bei unbehandelten Fällen	24
5.3.1.4. Immunglobuline und Schweregrad der Infekt- neigung	30
5.3.1.5. Verhalten der $\sum \text{IgG, A, M}$ zum Absolutwert der Gamma-Fraktion	34
5.3.1.6. Immunglobuline und Lymphozyten	35
5.3.1.7. Immunglobuline und Lymphknotenbefall	35
5.3.1.8. Immunglobuline und Therapie	36
5.3.1.9. Kasuistik der Sonderfälle	38
5.3.2. <u>Haptoglobin, Coeruloplasmin und Transferrin</u>	44
5.3.2.1. Haptoglobin	44
5.3.2.2. Transferrin und Coeruloplasmin	45
5.3.2.3. Korrelation zwischen Coeruloplasmin und Transferrin	45
5.3.2.4. Korrelation zwischen Transferrin und Hämoglobin	45

5.3.2.5.	Korrelation zwischen Transferrinveränderungen und IgG, A, M	45
5.3.2.6.	Korrelation zwischen Transferrin und Serum-Eisen-Spiegel	46
6.	<u>D I S K U S S I O N</u>	49
7.	<u>Z U S A M M E N F A S S U N G</u>	63
8.	<u>L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S</u>	68

1. EINLEITUNG

1.1. 1956 faßten BARANDUN und Mitarbeiter (9) die klinisch charakteristischen Ausfallerscheinungen, die im Organismus durch eine Störung der humoralen Immunitätsreaktion hervorgerufen werden, unter dem Begriff des Antikörpermangelsyndroms (AMS) zusammen. Man unterscheidet eine angeborene, eine transitorische und eine idiopathische Form, sowie ein symptomatisches AMS bei verschiedenen anderen malignen wie auch nicht malignen Erkrankungen.

Eine der häufigsten Formen des AMS im Erwachsenenalter stellt die symptomatische Form dar, die besonders bei neoplastischen, meist B-zellabhängigen Prozessen des lymphoretikulären Gewebes (z.B. Chronisch Lymphatische Leukämie - CLL - und Lymphosarkom) auftritt (8, 9, 10, 11, 16, 25, 26, 75). Auffällig ist bei diesem Krankheitsbild eine gesteigerte Anfälligkeit für schwere, chronisch rezidivierende, oft septisch verlaufende bakterielle Infekte. In der Elektrophorese zeigt sich überwiegend eine starke Reduzierung, seltener das Fehlen der Gamma-Globulin-Fraktion. Gelegentlich kann trotz normalem oder erhöhtem Gamma-Globulin-Gehalt des Serums ein typisches AMS beobachtet werden.

Durch verfeinerte immunologische Methoden konnten jedoch Antikörper nicht nur im Gamma-Globulin-Bereich, sondern auch bis zum Alpha₂-Bereich der Elektrophorese nachgewiesen werden (13, 31, 42, 105). Nach einem Vorschlag von HITZIG und HEREMANS wurden dann alle Serumglobuline mit Antikörperaktivität als Immunglobuline (Ig) bezeichnet (43). Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation von 1964 werden unter Immunglobulinen alle Eiweißkörper tierischen Ursprungs mit Antikörperaktivität und Proteine, die ihnen in chemischer Struktur und Antigenspezifität ähneln, verstanden. Dazu gehören somit auch Proteine wie Parapro-

teine, Bence-Jones-Protein und natürlich vorkommende Unter-einheiten normaler Immunglobuline, für die die Antikörper-aktivität noch nicht generell nachgewiesen werden konnte.

Bisher sind fünf Ig-Klassen bekannt geworden:

Nomenklatur	Molekulargewicht	Mittlere Serum-konzentration
G = IgG	160.000	1.200 mg%
A = IgA	160.000	200 mg%
M = IgM	1.000.000	150 mg%
D = IgD	160.000	30 mg%
E = IgE		0,05 mg%

IgG, IgM, IgD und IgE wandern überwiegend im Gamma-Bereich der Elektrophorese, IgA größtenteils in der Beta-Fraktion (27, 31, 45, 52). In Abbildung 1 ist die elektrophoretische Konzentrationsverteilung der einzelnen Immunglobuline wiedergegeben.

Die verschiedenen Immunglobuline haben unterschiedliche biologische Eigenschaften (40). IgG, die vorwiegende Antikörperklasse der Sekundärantwort, kann Komplement binden, aktiv die Plazenta passieren und an heterologem Hautgewebe haften bleiben. Das Hauptwirkungsgebiet von IgA sind Speichel, Tränenflüssigkeit und die Sekrete des Atmungs-, des Harn- und des Magen-Darm-Traktes. IgM, ein ausgesprochenes Makroglobulin, ist der nach der Immunisierung zuerst gebildete Antikörper; ein Antikörper mit spezifischer Agglutinationsaktivität. Wie das IgG kann es Komplement binden.

Die Bereitung und Abgabe humoraler Antikörper wird vor allem Vertretern der Plasmazellreihe zugeschrieben (40, 43). Diese

Zellen finden sich im Knochenmark und allen lymphatischen Organen erwachsener gesunder Individuen.

Bei Störungen dieser Systeme, wie z.B. durch maligne lymphoretikuläre Systemerkrankungen, erscheint es naheliegend, daß Veränderungen im Serumspiegel der humoralen Antikörper auftreten.

Von klinischer Seite wurde beobachtet, daß bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie oder Lymphosarkom häufig schwere Infekte auftreten, die auch im Vordergrund des gesamten klinischen Bildes stehen können und nicht zuletzt die Todesursache sind. Im Jahr 1948 beobachteten LÖFFLER (61) wie auch WUHRMANN und WUNDERLY (114) erstmals eine ausgeprägte Hypogammaglobulinämie bei einem Patienten mit lymphatischer Leukämie, der an schweren rezidivierenden Meningitiden erkrankte und innerhalb fünf Monaten ad exitum kam.

In diesem Zusammenhang wurden seither in zahlreichen Veröffentlichungen die elektrophoretischen Fraktionen, das Auftreten eines AMS und andere Parameter untersucht. Da jedoch nur wenige Arbeiten über die Immunglobuline bei CLL vorliegen und eine eingehende systematische Untersuchung fehlt, ist es die Aufgabe des ersten Teils dieser Arbeit, mittels eigenem Material und Literatur zu den auf Seite 6 und 7 aufgeworfenen Fragen Stellung zu nehmen.

- 1.2. Häufig wurde über das Auftreten von hämolytischen Prozessen bei lymphatischer Leukämie berichtet. Da das Alpha_2 -Haptoglobin (approximales Molekulargewicht 100.000), ein Glykoprotein der Gruppe der Alpha_2 -Globuline, einerseits einen guten Indikator intravasaler Hämolysen darstellt und andererseits bei entzündlichen und malignen Prozessen erhöht ist (4, 36, 43, 60, 91, 113), war es naheliegend, das Verhalten dieses Globulins zu untersuchen, um die Häufigkeit

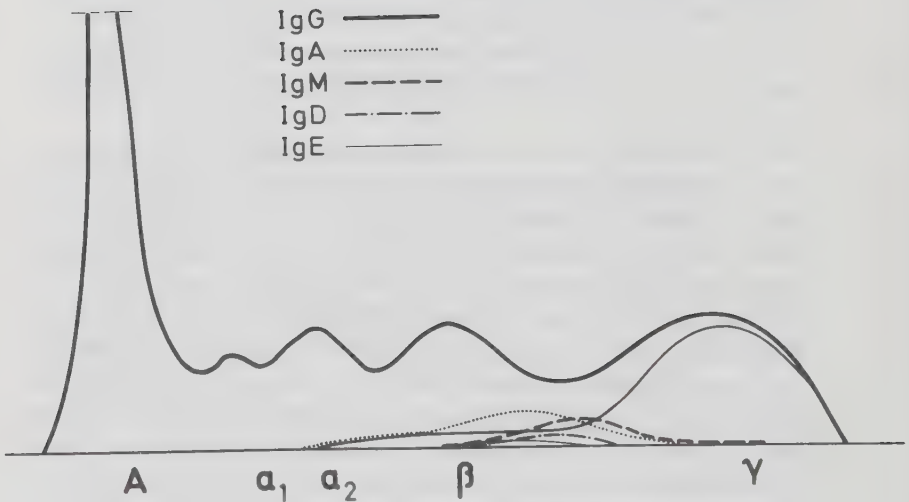


Abb. 1: Die Lokalisation der Immunglobuline IgG, IgA, IgM, IgD und IgE im Elektrophoresediagramm schematisch dargestellt (nach FAHEY 1965)

auch der geringsten, klinisch nicht in Erscheinung tretenden Hämolysen festzustellen, wie auch die Bedeutung der Bestimmung des Alpha₂-Haptoglobins für die Feststellung der Aktualität der Erkrankung zu untersuchen.

Die Aufgabe dieses Serumproteins ist es, durch stabile Bindung des Hämoglobins die Nierentubuli gegen die toxische Wirkung des ausgeschiedenen freien Hämoglobins zu schützen und Hämoglobin- und damit Eisenverluste bei hämolytischen Prozessen zu verhindern.

Coeruloplasmin, ein Alpha₂-Globulin mit einem Molekularge-

wicht von 151.000, und Transferrin, auch Siderophilin genannt, zeigen besonders bei entzündlichen und malignen Erkrankungen ein gegensätzliches Verhalten.

Das Coeruloplasmin ist, wie auch das Kupfer erhöht, das Transferrin wie auch das Eisen vermindert. Der Grad der Veränderung steht zumeist mit der Art und Ausprägung der Erkrankung in gewissem Zusammenhang.

Coeruloplasmin bindet eng, aber reversibel, pro Molekül acht Kupferatome. Beim Gesunden ist fast das ganze Serumkupfer in Coeruloplasmin eingebaut (36, 43, 59, 60, 70, 93, 104, 112). Coeruloplasmin besitzt zusätzlich enzymatische Eigenschaften - HOLMBERG und LAURELL (44) konnten es mit der seit langem bekannten Serumoxydase identifizieren.

Transferrin ist ein menschliches Serumprotein, das praktisch den gesamten Eisentransport besorgt. In der Elektrophorese wandert es mit den Beta₁-Globulinen, das Molekulargewicht beträgt 89.000. Die biologische Funktion des Transferrins liegt in der Fähigkeit, leicht dissoziierende Eisen-Transferrinkomplexe zu bilden, die ein schnell verfügbares, im Blut zirkulierendes, nicht toxisches Eisendepot darstellen und den Verlust von Plasmaeisen durch die Urinausscheidung verhindern (7, 59, 60, 84).

Eine sichere Aussage über die Bedeutung der Veränderungen dieser Serumproteine bei verschiedenen Erkrankungen ist trotz vieler diesbezüglich gemachter Untersuchungen heute noch nicht möglich.

2. FRAGESTELLUNG

Im Einzelnen soll anhand der Bestimmungen von IgG, IgA, IgM, Alpha₂-Haptoglobin, Coeruloplasmin, Transferrin und anderen biochemischen und hämatologischen Befunden bei 84 Patienten mit CLL und 6 Patienten mit Lymphosarkom zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

2.1. HUMORALE IMMUNITÄT BEI CLL:

- 2.1.1. Wie häufig tritt klinisch manifestes AMS auf und welche Infektarten stehen dabei im Vordergrund?
- 2.1.2. Wie verhalten sich Immunglobuline und elektrophoretische Gamma- und Albumin-Fraktion?
- 2.1.2.1. Wie verhält sich der Absolutwert der Gamma-Fraktion zur immunologisch bestimmten Ig-Konzentration?
- 2.1.3. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Verminderung der Ig und dem Schweregrad der Infektneigung?
- 2.1.4. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Verminderung der Ig und der Anzahl der Lymphozyten?
- 2.1.5. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Immunglobulinen und dem Stadium der Krankheit bzw. des Lymphknotenbefalls?
- 2.1.6. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Immunglobulinen und dem Geschlecht des Patienten?
- 2.1.7. Wie verhalten sich die Immunglobuline während einer spezifischen Therapie?
- 2.1.8. Besteht eine Korrelation zwischen den Konzentrationen der drei untersuchten Immunglobuline?

2.2. HAPTOGLOBIN, COERULOPLASMIN UND TRANSFERRIN BEI CLL:

- 2.2.1. Wie verhält sich Alpha₂-Haptoglobin bei CLL?
- 2.2.2. Bestehen signifikante Veränderungen von Transferrin und Coeruloplasmin gegenüber Normalwerten?
- 2.2.3. Besteht eine Korrelation zwischen Coeruloplasmin und Transferrin?

- 2.2.4. Bestehen Beziehungen des Transferrins zu auftretenden Anämien?
- 2.2.5. Besteht eine Korrelation zwischen Transferrinveränderungen und verminderter Infektabwehrkraft bzw. verminderten Immunglobulinen?
- 2.2.6. Wie ist die Transferrin-Eisen-Konstellation?

3. U N T E R S U C H U N G S G U T

Wir untersuchten 84 Patienten mit CLL und 6 Patienten mit Lymphosarkom, die mit wenigen Ausnahmen* im Zeitraum von 1970 bis 1974 in der I. und II. Medizinischen Klinik der Universität München stationär oder/und ambulant behandelt wurden.

Bei 6 der 84 Patienten handelte es sich um Sonderfälle (2 atypische chronische Lymphadenosen Pat.Nr. 44, 49, 1 lymphoplasmozytoides Immunozytom mit ausgeprägtem T-Zell-Defekt Pat.Nr. 54, 1 CLL mit starker Infiltration der Leber Pat.Nr. 64, 1 atypische CLL mit nephrotischem Syndrom Pat.Nr. 73; 1 CLL, bei welcher eine Fehltransfusion vorgenommen wurde Pat.Nr. 80 - siehe Tab. Ia). Diese Fälle wurden nur zum Teil bei der Gesamtbeurteilung miteinbezogen (siehe Teil 5: Ergebnisse).

Die Zahl der Patienten, die für die einzelnen Untersuchungen zur Verfügung standen, Alters- und Geschlechtsverteilung, ihre genaue klinische Diagnose und wichtige klinische Daten gehen aus den Abb. 3, 4 und den Tab. Ia, Ib, II, III hervor.

Für die Normalwertangaben stützten wir uns auf Untersuchungen von BAUER (12) an klinisch gesunden 20-40jährigen Personen im Rahmen einer Dissertationsarbeit, die ebenfalls im Eiweiß- und

*5 Patienten stammten aus dem Städtischen Krankenhaus München-Schwabing/I. Medizinische Abteilung.
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. BEGEMANN

Für die Überlassung der Krankengeschichten danken wir.

Immunchemielaboratorium der I. Medizinischen Klinik der Universität München durchgeführt wurden, sowie auf Angaben von BECKER et al. (13).

Die Beobachtungsdauer lag zwischen einem und 120 Monaten, in den meisten Fällen über 36 Monaten.

Pat. Nr.	Name Alter Geschlecht	Nebendiagn.	Klin. AMS	IgG		IgA		IgM		Monate seit K.B.	Lympho- zyten- zahl	Refall der Lk
				mg/100ml	%d.Norm	mg/100ml	%d.Norm	mg/100ml	%d.Norm			
1	A.L.59 o	-	+	517	82	52	28	146	106	6	406.080	++
2	E.C.62 q	-	+++	↓↓↓	-	↓↓↓	-	↓↓↓	-	36	7.526	♂
3	B.J.62 q	-	♂	406	36	26	14	32	23	4	98.392	+
4	B.M.78 q	Herzinsuff.	+	2.315	207	76	41	124	90	24	34.307	+
5	E.F.82 q	lat.Diab. Herzinsuff.	+++	1.004	90	114	61	33	24	36	12.197	+
8	E.P.66 o	-	+++	484	43	66	36	58	42	60	164.640	+++
9	E.F.63 o	-	♂	-	-	-	-	-	-	3	8.403	+
10	E.M.67 q	-	♂	norm	-	↓	-	norm	-	2	33.120	♂
12	E.J.64 o	Re.Herzinsu. Prostataaden.	+++	454	41	41	22	9	7	0	127.400	++
13	E.F.62 o	-	+	1.257	112	122	66	76	55	0	1.470	♂
14	F.J.70 q	-	++	784	70	62	33	82	50	12	73.080	++
15	F.W.68 o	Diab.mell.	♂	401	36	33	18	24	17	0	70.168	+++
16	F.T.80 q	Herzinsuff. lat.Diab.	♂	390	35	25	13	30	22	72	110.250	++
17	F.G.67 o	-	+	568	87	114	61	62	45	12	29.450	+
19	G.A.59 o	-	+	-	-	-	-	-	-	24	34.434	+
20	G.A.76 o	-	+++	-	-	-	-	-	-	0	126.973	++
21	G.H.61 o	-	♂	898	80	53	29	162	117	24	23.040	+++
22	G.H.59 o	-	♂	1.195	107	206	111	147	107	24	94.090	+++
23	H.K.64 o	Altersemphy.	+	norm	-	↓	-	↓↓↓	-	0	97.510	++
24	H.J.67 o	Gefäßsklerose	+++	↓	-	norm	-	↓↓	-	12	61.200	++
25	H.R.66 o	Gefäßskl., Li- berzhypertro- phie	♂	1.206	108	190	102	45	33	0	12.702	+
26	H.M.66 q	-	♂	norm	-	↓	-	0	-	0	23.285	♂
27	H.K.82 q	Darmblutungen	++	1.235	110	187	101	14	10	24	121.940	++
28	H.R.40 o	-	♂	1.294	116	174	94	115	83	12	6.750	+
29	H.R.60 o	Gicht	♂	↓↓	-	↓↓↓	-	0	-	12	215.000	++
30	H.L.76 o	Akromegalie	+++	346	31	23	12	76	55	22	6.290	+++
31	K.T.68 q	Tb, Herz- u. Niereninsuff.	+++	481	43	19	10	28	20	24	11.703	+++
32	K.L.71 o	-	+	1.250	112	207	111	26	19	5	11.070	++
33	K.M.70 q	Hochdruck u. Gefäßskl.	♂	981	88	174	94	51	37	36	71.760	++
35	K.E.57 o	-	+++	norm	-	↓	-	norm	-	0	28.941	♂
36	K.E.63 q	Niereninsuff.	+	803	72	125	67	216	157	48	151.900	+
37	L.F.61 o	Diab. Hypert. Herzinsuff.	♂	1.036	93	209	112	59	43	24	20.468	♂
38	L.K.78 o	Gefäßskl. Prostataaden.	+++	685	61	111	60	34	25	48	10.192	+++
39	L.J.44 q	-	♂	853	76	90	48	74	54	0	15.360	++
40	M.A.60 o	-	+++	1.380	123	137	74	68	49	0	3.910	+
41	M.J.68 o	-	+	685	61	92	49	135	98	9	107.476	++
42	M.B.63 q	-	+++	295	26	59	32	55	40	24	73.260	+
43	S M.F.67 o	CLL atypisch	♂	3.276	293	79	42	44	32	24	3.740	+++
45	M.M.62 q	Diab.mell.	♂	391	35	60	32	40	29	36	27.048	♂
47	O.P.75 o	Emphysem, Herzinsuff.	++	744	66	↓↓↓	-	42	30	0	55.800	+++
48	P.E.58 o	Gefäßskl. Herzinsuff.	+	882	79	62	33	66	48	8	868.300	u.
49	S P.K.78 o	CLL atypisch Erythrodermie	+++	1.192	107	362	195	98	71	2	15.939	++
50	P.H.70 q	-	+++	1.438	129	385	207	59	43	6	31.648	♂
53	R.A.72 o	-	+++	689	62	37	20	134	97	48	453.420	♂

Tab. I a: Fortsetzung siehe S. 10

Tab. Ia: Fortsetzung

54	S R.R.52	q	Lymphoplasmazytoides Immunozytom	♂	1.043	93	90	48	497	360	24	2.904	++
55	R.M.74	o	Chron.Durchf.	+++	299	27	35	19	109	79	0	156.800	+
56	R.A.76	o	Herzinfarkt	+	1.006	90	218	117	153	111	12	151.200	+++
57	R.R.65	q	Herzinsuff.	+++	640	57	37	20	34	25	0	10.592	+++
58	R.A.79	q	Hochdruck, Atheroskl.	++	1.103	99	211	113	39	28	60	53.940	+
59	R.E.76	q	-	♂	432	39	87	47	30	22	60	8.118	+++
60	R.W.72	q	lat.Diab.mell.	+++	819	73	65	35	23	17	48	45.477	+++
61	S.I.78	q	Gefäßskl.	+++	♂♂	-	♂♂	-	♂♂	-	60	69.750	♂
63	S.G.62	q	-	+++	494	44	44	24	31	22	12	59.808	♂
64	S S.M.69	o	Niereninsuff. Leberinfiltr.	+++	3.420	306	120	65	440	319	36	72.505	+++
65	S.M.81	q	Lymphangitis, Herzinsuff.	+++	800	71	55	30	37	27	96	20.451	++
66	S.E.65	o	Diab., Hypercholest.,ämie	♂	901	81	99	53	85	62	24	20.640	♂
67	S.M.61	q	-	-	-	-	-	-	-	-	0	29.008	++
68	St.M.83	q	-	+++	440	39	51	27	27	20	168	60.192	♂
69	St.G.72	o	-	++	786	70	53	29	27	20	4	139.552	+++
70	T.R.54	q	-	♂	1.212	108	255	137	99	72	60	40.032	♂
71	T.O.67	o	-	♂	1.252	112	147	79	72	52	0	17.170	♂
73	S U.G.50	q	CLL atypisch Nephrot.Syndr.	+++	211	19	69	37	198	143	108	44.333	+
74	V.C.61	q	-	♂	1.303	116	219	118	66	48	0	5.603	+
76	W.G.49	o	Glom.nephritis	+	455	41	58	31	65	47	48	635.040	+++
77	W.M.65	q	Diab.mell., ess. Hypertonus	+++	899	80	75	40	59	43	0	14.543	+
78	W.B.80	o	-	+++	302	27	31	17	30	22	48	95.120	+++
79	W.R.75	o	Diab.mell.	+++	510	46	20	11	30	22	2	70.933	+
80	S W.A.66	o	abs.Granulozytopenie	+++	859	77	99	53	♂♂	-	24	46.080	++
81	Z.J.67	o	-	♂	1.082	97	42	23	42	30	24	140.000	+++
82	Z.H.67	o	-	♂	864	77	50	27	81	59	0	65.550	+++
83	Z.H.65	q	Niereninsuff.	+++	381	34	78	42	30	22	108	12.284	+++
84	S.I.45	o	-	+	1.017	91	44	24	74	54	0	8.249	+++

Tab. Ia: Immunglobulinwerte und einige wichtigen Daten bei nicht behandelten Patienten mit CLL.

Bei Patienten, bei denen keine quantitative Bestimmung, sondern nur die immunoelektrophoretische Untersuchung durchgeführt wurden, weisen die Pfeile jeweils auf den Grad der Veränderung hin. Die Norm = normal ausgebildete Präzipitatslinie.

Bei klinischem AMS bedeutet: ♂ keine Infektneigung
+ leichte Infektneigung
++ mäßige "
+++ starke Infektneigung

Bei Befall der Lk bedeutet: ♂ kein tastbarer Lk-Befall
+ vereinzelt bis zu kirschgroße Lk
++ bis zu bohngroße Lk lokalisiert
+++ generalisierte Lk-Vergrößerung

o männlich
q weiblich

Pat. Nr.	Name Alter Geschl.	Nebendiagn.	Klin. AMS	IgG mg/100ml	IgA mg/100ml	IgM mg/100ml	Monate seit Therapiebeg.	Therapie
2	P.C.63			849	31	118	26	Urbason u.Endoxan
6	B.K.76 o	Gefäßskl.	Ø	1.492	114	124	1	Urbason u.Leukeran
7	P.A.68 q	Herzinsuff. Diab., Auto- immunhämolyse	Ø	879	73	30	1	mehrere Formen
9	Bi.F.63 o			1.122	136	56	42	Urbason u.Leukeran
11	D.K.71 o	-	u.	482	98	101	48	Leukeran
12	E.J.64 o			408	28	31	17	Leukeran
14	F.J.70 q			731	51	128	15	Leukeran
18	G.K.75 q	-	+++	↑↑↑	↑↑↑	↑	12	Leukeran u.Urbason
20	G.A.76 o			602	35	76	33	Decortin H
23	H.K.64 o			550	91	34	24	mehrere Formen
24	H.J.67 o			1.061	365	53	37	Ultralan
34	K.L.80 q	-	Ø	1.320	112	73	12	mehrere Formen
42	M.J.65 o	Diab.Hypert.	Ø	691	51	29	12	Ultraldren
46	N.E.70 q	-	++	966	114	71	48	Leukeran
51	P.R.70 o	Diab.,resez. Rectum-Ca	++	852	25	67	10	Ultralan
52	R.L.61 q	-	+	1.117	23	75	70	Decortin H
62	S.H.62 o	-	+++	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	6	ALS
67	S.M.61 q			251	19	25	20	Leukeran
72	T.J.67 o	Hypert.	Ø	560	160	110	12	ALS
75	W.B.70 q	Diab.	+	1.043	90	497	1	Leukeran

Tab. Ib: Immunglobulinwerte und einige wichtigen Daten bei behandelten Patienten mit CLL.

Weitere Erklärungen siehe Tab. Ia.

Pat. Nr.	Name Alter Geschl.	Klin.Diagn. Nebendiagn.	Klin. AMS	mg/100ml	mg/100ml	mg/100ml	Monate seit K.B.	Lympho- zyten- zahl	Befall der Ik
I	A.J.66 o	Lymphosarkom	+	1.959	125	24	60	3.511	+++
II	D.T.72 ♀	"	+	↑↑↑	norm	↑	60	1.122	+++
III	G.V.69 o	Ohrmuschelbasaliom, Diab. Hyperton.	ø	2.225	312	616	0	400	+++
IV	H.A.66 o	Lymphosarkom	ø	1.044	85	25	96	795	+++
V	L.J.35 o	" Struma	ø	169	278	128	0	1.540	u.
VI	W.B.61 o	Lymphosarkom Gicht, Diab.	+	1.060	163	36	60	6.268	+++

Tab. II: Immunglobulinwerte und einige wichtige Daten bei Patienten mit Lymphosarkom* :

*siehe Erläuterungen zu Tab. Ia

Pat. Nr.*	α_2 -Hapto- globin mg%	Hb g%	Ery Mio/mm ³	Coerulo- plasmin mg%	Trans- ferrin mg%	Eisen g%
5	640	11,7	3,7	52	233	101
12	72	11,0	3,14	52	278	-
15	146	13,0	4,35	38	314	111
17	94	14,1	4,6	29	200	-
21	267	15,4	4,6	27	300	-
25	70	14,6	5,1	32	240	-
27	291	11,2	4,15	53	270	32
28	82	14,1	4,7	37	257	-
29	127	9,6	3,16	-	-	-
30	27	11,3	3,33	59	194	85
31	99	11,5	3,7	48	261	67
32	158	16,2	5,29	35	219	-
33	232	9,9	3,52	36	274	41
36	190	12,8	3,33	53	351	-
37	126	14,6	5,0	48	341	-
38	119	12,6	4,23	42	165	66
39	68	15,6	4,7	43	356	-
40	129	13,4	4,5	39	280	55
41	345	13,1	3,95	52	385	46
44 S	189	9,7	3,75	60	240	52
45	26	15,0	-	-	-	-
48	532	7,8	-	-	-	-
49 S	91	10,6	-	39	257	225
53	450	8,6	2,9	55	90	50
54 S	127	13,5	4,38	52	300	72
57	603	13,0	4,21	42	281	45
58	79	13,8	4,17	49	207	-
60	163	13,0	4,05	54	235	-
64 S	38	13,9	5,8	47	243	28
68	226	11,8	3,8	45	227	-
70	135	12,3	3,18	20	216	-
71	48	14,7	4,4	26	243	-
73 S	394	11,8	3,74	18	232	48
74	322	13,5	4,59	57	131	80
77	380	10,7	3,29	46	212	108
78	-	-	-	-	209	-
80 S	20	7,3	2,0	52	1.140	415
81	36	14,9	4,8	29	200	104
82	239	14,3	4,6	66	253	-
83	372	8,6	2,8	58	321	-
84	138	15,4	-	55	202	-

Tab. III: Alpha₂-Haptoglobin, Coeruloplasmin, Transferrin sowie Hämoglobin, Erythrozytenzahl und Eisen bei Patienten mit CLL

*Für weitere Daten der Patienten siehe Tab. Ia,b.

4. M E T H O D I K

4.1. GESAMTEIWEIß:

Das Gesamteiweiß wurde nach der Biuretmethode von WEICHSEL-BAUM bestimmt.

4.2. CAF-ELEKTROPHORESE:

Die einzelnen Proteinfractionen im Serum wurden mittels CAF-Elektrophorese bestimmt (Mikrozonon-Elektrophorese-Gerät der Fa. BOSKAMP*). Es wurden Celluloseacetatfolien der Größe 25,5 : 14 mm verwendet und Na-Veronal-Na-Acetat-Puffer mit p_H 8,6, der mit Aqua dest. im Verhältnis 1 : 1 angesetzt wurde. Trennzeit war 25 Minuten bei 250 V Spannung. Die Färbung erfolgte mit "Amidoschwarz 10 B", die Entfärbung mit Methanol/Eisessig 10 : 1. Die Extinktionsmessung der getrennten Proteine erfolgte mit dem Extinktions-Integralschreiber E 3 der Fa. Carl Zeiss **.

4.3. IMMUNELEKTROPHORESE:

Die immunoelektrophoretischen Untersuchungen wurden nach der Methode von GRABAR und WILLIAMS (37, 103) in der Modifikation von SCHEIDEGGER (95) als Mikroverfahren (Elektrophoreseinrichtung der Fa. CAMAG***) durchgeführt: 2 %iger Agar wurde in einem kochenden Wasserbad 30 Minuten lang erhitzt und der flüssige Agar auf vorher entfettete und gekennzeichnete Objektträger gebracht. Auf jedes Glasplättchen wurden 2 ml gegossen. Die elektrophoretische Trennung erfolgte bei 200 Volt und 45 mA in 90 Minuten unter Verwendung von Na-Veronal/Na-Acetat-Puffer mit einer Ionenstärke von 0,05M, p_H 8,6.

Anschließend wurde die Antikörperrille ausgehoben und mit 0,1 ml Antiserum gefüllt. Nach 12-14 Stunden Diffusion erfolgte das Auswaschen der Plättchen in 0,9 % NaCl-Lösung für 24 Stunden, anschließend Trocknen und Färben mit Azokarmin.

* Fa. BOSKAMP GmbH, 5303 Hersel b. Bonn

** Carl Zeiss, 7082 Oberkochen

*** Fa. CAMAG, CH-4132 Muttenz, Schweiz

Es wurden polyvalente Antihumanseren von Kaninchen verwendet. Für die Darstellung der IgM-Linie wurde Anti-Gamma-M-Serum, für die IgA-Linie Anti-Gamma-A-Serum, für die IgG-Linie Anti-Gamma-G-Serum, immer vom Kaninchen, verwendet. Als Vergleich wurde ein Normalserum auf demselben Objektträger untersucht. Die polyvalenten und monovalenten Antiseren stammten von den Behringwerken*, von der Firma Hyland/Travenol (München) und von der Firma Organon teknika (München).

4.4. QUANTITATIVE BESTIMMUNG DER IMMUNGLOBULINE:

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline erfolgte nach der von MANCINI et al. entwickelten Methode der einfachen radialen Immunodiffusion (62, 63) in der Modifikation von AUGENER (5). Es wurden handelsübliche Partigen-Immunodiffusionsplatten der Behringwerke* und für stark verminderte IgA- und IgM-Werte Low-Level Diffu-Gen-Platten der Oxford Laboratories**verwendet.

4.4.1. Beschickung der Platten:

In die einzelnen Antigenbehälter der Partigen-Platten wurden mittels Mikroliterspritze (HAMILTON) mit Dosiervorrichtung genau 0,005 ml Protein-Standard-Lösung bzw. zu untersuchendes Serum eingefüllt. Zur Herstellung einer Konversionsgeraden wurden 3-4 unterschiedliche Standardserum-Verdünnungen pro Platte benutzt. Zur Richtigkeitskontrolle der quantitativen Bestimmungen auf jeder einzelnen Platte diente das Kontrollplasma der Fa. Behring. Inkubiert wurden die Platten bei Zimmertemperatur; lediglich die Low-Level-Platten für IgM wurden bei 37 °C in einer feuchten Kammer inkubiert. Die Auswertung erfolgte für alle Platten nach 48 Stunden.

*Behringwerke AG, Frankfurt (M) 80

**Oxford Laboratories GmbH

4.4.2. Konzentration der Antigenlösungen:

4.4.2.1. Partigen-Platten:

Bei diesen Platten verwendeten wir folgende Serum- bzw. Standardkonzentrationen:

Alpha₂-Haptoglobin 25,2-252 mg%, Transferrin 17-68 mg%, Coeruloplasmin 5,25-21 mg%, IgG 21,5-191 mg%, IgA 29-340 mg%, IgM 31,5-261 mg%.

Als Standardserum verwendeten wir stabilisiertes Standardhumanserum der Fa. Behringwerke.

Für die Aufstellung der Bezugskurve ist wesentlich, daß die gewählten Konzentrationen (Referenzseren) in einem relativ engen und niedrigen Bereich liegen, da nur für eine kleine Strecke die Beziehung zwischen Konzentration und dem gemessenen Durchmesser als linear angesehen werden kann. Die zu untersuchenden Seren müssen so verdünnt werden, daß sie zwischen oder nur ganz geringgradig außerhalb der äußersten Referenzpunkte liegen. Unsere Patientenseren wurden anhand der CAF- und immunoelektrophoretischen Befunde nach obigen Gesichtspunkten verdünnt.

Für die Normalseren waren folgende Verdünnungen am besten geeignet:

Alpha₂-Haptoglobin 1:1 - 1:4, Transferrin 1:6 - 1:8, Coeruloplasmin 1:3, IgG 1:10, IgA 1:1, IgM 1:1.

4.4.2.2. Low-Level Diffu-Gen Platten:

Der Antigen Analysenbereich des Antiserums betrug bei diesen Platten für IgM 4-39 mg%, für IgA 7-56 mg%. Die zu untersuchenden Seren wurden unverdünnt in die Antigenreservoirs eingefüllt.

4.4.3. Auswertung:

4.4.3.1. Messung der Präzipitate:

Zur Ausmessung der Immunpräzipitate benutzten wir ein Meßmikroskop der Fa. Leitz, Wetzlar.

Zur Aufstellung der Eichgeraden verwendeten wir die

terminale Präzipitationsfläche (F_p) (siehe Abb. 2) (57, 58), die wir aus je drei Meßwerten von zwei aufeinander senkrecht stehenden Durchmessern mit Hilfe des Meßkomparators mit Dunkelfeldeinrichtung ermitteln. Hierzu werden die Teilstrecken a, b und c sowie a', b' und c' gemessen und in ein Auswerteformular eingetragen. Ebenso werden die Präzipitate der Patientenserum ausgemessen. In das Auswerteformular werden anschließend noch die Standard-Konzentrationen, die Patienten-Seren-Verdünnungen und die Chargennummer der Platte eingetragen.

4.4.3.2. Berechnung mit Computer:

Aus den Teildurchmessern der 3-4 Standardpräzipitate werden pro Präzipitat zwei Flächenwerte (F_p) berechnet, gemittelt und zusammen mit den zugehörigen Standardkonzentrationswerten zur Berechnung der Regressionsgleichung A (Ordinatenabschnitt) und B (Steigung) werden errechnet. Als Maß der Genauigkeit, mit der die zur Auswertung verwandten Standardpunkte und die Regressionsgerade streuen, beurteilen wir die Höhe des Korrelationskoeffizienten r, der mindestens einen Wert von 0,95, besser 0,98 und mehr haben sollte, sowie den Grad der Konzentrationsabweichung des Standardwertes bei Verwendung des nicht an die Regressionsgerade angepaßten Flächenwertes. Je größer der Wert r ist, desto geringer ist die Abweichung vom erwarteten Konzentrationswert. Die genannten Berechnungen wurden mit einem von uns entwickelten Programm auf einem Tischkomputer der Firma BURROUGHS C 7200 durchgeführt. Dabei werden die ermittelten Kennwerte der Regressionsgleichung A und B zur Berechnung von Ordinatenbeispielen (Patientenserum) gespeichert. Für jede beliebige Präzipitatfläche eines Patientenserums kann dann die Konzentration direkt berechnet, mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert und ausgedruckt werden. Das Auswerteformular wird zusammen mit dem Komputerstreifen zur Dokumentation abgeheftet.

Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - N\bar{x}^2)(\sum y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

$$-1 \leq r \leq 1$$



$$F = \pi r^2 = \frac{\pi}{4} d^2$$

d: innerer Durchmesser

D: äusserer Durchmesser

F_p: terminale Präzipitatsfläche

$$F_p = F_{pD} - F_{pd}$$

$$= \frac{\pi}{4} (D^2 - d^2)$$

Standardgerade (lin. Regressionsgerade)

$$y = A + Bx \quad (y: \text{Präzip. Fläche in mm}^2)$$

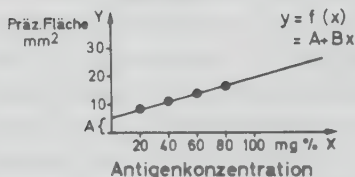
$$x: \text{Konzentr. in mg \%})$$

$$A = \bar{y} - B\bar{x}$$

$$B = \frac{\sum xy - N\bar{x}\bar{y}}{\sum x^2 - N\bar{x}^2}$$

$$x = -\frac{A}{B} + \frac{1}{B} y$$

Konz. Fläche



$$d = b - a \quad D = c$$

$$F_p = \left[\frac{\pi}{4} c^2 - (b-a)^2 \right]$$

$$F\bar{p} = \frac{F_{p1} + F_{p2}}{2} = \frac{\sum_{i=1}^n F_{pi}}{N}$$

Abb. 2: Quantitative immunologische Proteinbestimmung nach der einfachen radialen Immunodiffusion. Methode nach MANCINI

4.5. STATISTISCHE BERECHNUNGEN:

Sämtliche statistischen Berechnungen (86) wurden auf einem OLIVETTI-Tischkomputer P 101 durchgeführt. Als Kennwerte der einzelnen Stichproben wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s), der Variationskoeffizient (V), der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) und der

mittlere prozentuale Fehler berechnet. Zur statistischen Testung von Stichproben von Konzentrationswerten wurde der t-Test - unter Berücksichtigung seiner Variationen - verwandt, wenn die Voraussetzungen dieser Tests (Normalverteilung, zufällige Auswahl und Unabhängigkeit) gegeben waren. Sonst kam der verteilungsfreie Test von KOLMOGOROFF-SMIRNOFF zur Anwendung.

Für die statistische Testung von Kontingenztafeln wurde das Verfahren der INFORMATIONSTATISTIK verwandt.

Zur Berechnung von Korrelationen wurde aus einer Stichprobe von Wertepaaren die lineare Regressionsgerade nach der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate mit dem zugehörigen Korrelationskoeffizienten r und der Streuung $s_{y \cdot x}$ berechnet.

5. E R G E B N I S S E

5.1. BEFUNDE BEI NORMALPERSONEN:

Für die Normalwerte der CAF-Elektrophorese standen uns die Ergebnisse zur Verfügung, die KNEDEL bei der Untersuchung von 481 gesunden Probanden (m:w = 279:202; Alter 17 bis 48 Jahre) gewonnen hat (54).

	Prä-	Albumin	α_1 -	α_2 -	β -	γ -Globulin
arithmet. Mittelwert $\bar{x}$	3,5	63,7	2,3	5,9	8,7	15,3
Standardab- weichung s	0,61	1,93	0,48	0,87	0,91	1,40

Die von BAUER mit Hilfe der einfachen radialen Immunodiffusion bestimmten Normalwerte der Immunglobuline bei klinisch gesunden 20-40jährigen Patienten sind in den Tabellen denen von BECKER et al. (13) (15-64jährige Personen) gegenübergestellt. Wie aus den Tabellen zu entnehmen ist, stimmen die beiden Angaben mit Ausnahme von Transferrin gut überein. Für die statistischen Berechnungen wurden daher außer bei Transferrin nur die von BAUER (12) angegebenen Werte herangezogen.

5.2. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG:

Die Gesamtzahl der untersuchten Patienten war $n = 84$. Der Anteil der männlichen Patienten betrug 56 % ($n = 47$), der der weiblichen 44 % ($n = 37$). 64 Patienten, das sind 76 % der Fälle waren zwischen 60 und 80 Jahren alt (siehe Abb. 3, 4 und Tab. Ia, Ib, II). Bei den männlichen Patienten trat ein Altersgipfel auf in der Gruppe der 60-70jährigen mit 51 % aller Fälle, über 80 Jahren lagen nur 2 % der Fälle. Bei den Frauen lagen nur 41 % der Fälle zwischen 60 und 70 Jahren, 16 % der Patientinnen waren jedoch 80

Jahre oder älter.

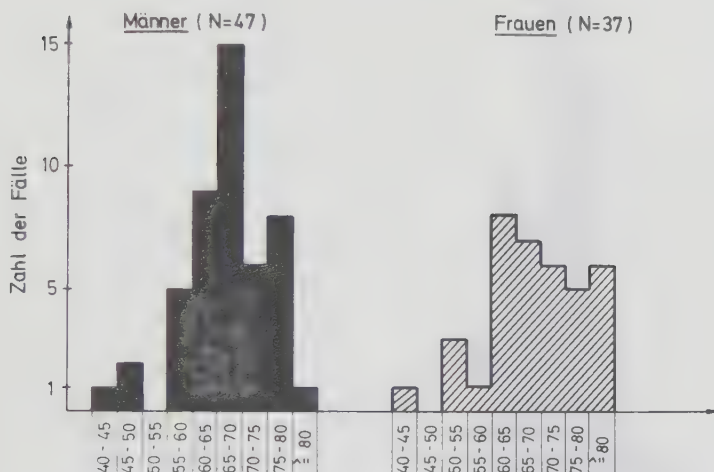


Abb. 3: Altersverteilung bei 84 Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie

5.3. BEFUNDE BEI CHRONISCH LYMPHATISCHER LEUKÄMIE:

5.3.1. Humorale Immunität

Wir untersuchten insgesamt 84 Patienten mit CLL. Vor Beginn einer spezifischen Therapie wurde bei 72 Patienten die elektrophoretische Untersuchung, bei 60 Patienten die quantitative Bestimmung der Immunglobuline durchgeführt; 12 der Patienten waren bereits therapiert. Die Sonderfälle wurden nur zum Teil in die folgenden Untersuchungen miteinbezogen; sie werden in Abschnitt 5.3.1.9. zusammenfassend abgehandelt.

Die Einzelwerte sind in den Tabellen Ia, Ib, II zusammen-

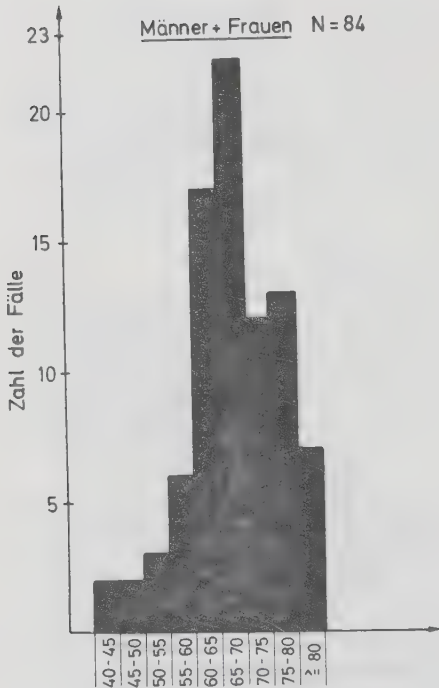


Abb. 4:

Altersverteilung bei 84
Patienten mit chron.
lymphat. Leukämie
(eingeschl. Sonderfälle)

gestellt.

Die Konzentrationsunterschiede der Ig bei CLL zur Norm wurden mit dem KOLMOGOROFF-SMIRNOFF-Test auf ihre statistische Signifikanz überprüft (siehe Methodik).

Im einzelnen wurden folgende Befunde erhoben:

5.3.1.1. Klinisch manifestes AMS und Infektarten:

Die Auswertung der ambulanten und stationären Krankheitsverläufe sowie der Anamnese der Patienten ergab folgenden

Überblick über Infekthäufigkeit und -arten:

Von 84 untersuchten Fällen mit chronischer lymphatischer Leukämie bestand bei 38 Patienten (45 %) eine stark ausgeprägte klinische Manifestation des AMS. 16 Patienten (19 %) zeigten leicht erhöhte Infektanfälligkeit (3-4 Infekte/Jahr). Bei 1 % der Fälle lagen keine Angaben über die Infektabwehrlage vor.

An erster Stelle stehen Infekte des Respirationstraktes. Bakterielle Infektionen der Lunge und der oberen Luftwege waren mit 60 % weitaus am häufigsten: Pneumonien 24 %, Bronchitiden ca. 19 %, Infekte des Nasen- und Rachenraums ca. 17 %. Es folgten dann grippale Infekte mit 18 % und Infektionen der Harnwege mit 14 % aller Infektarten. Herpes Zoster und Hepatitis traten bei je 4 %, Pilzinfektionen nur in 2 % der Fälle auf. Selten auftretende bakterielle Infektarten (unter 1 %) sind Meningitiden, Otitiden, Cystopyelitiden. Die erwähnte Verteilung der Infektarten deutet bereits auf eine deutlich gestörte humorale und eine nur gering beeinträchtigte zelluläre Immunität hin.

Bei einem großen Teil der Patienten haben diese Infektionen einen chronischen Verlauf angenommen, wobei chronische Bronchitiden und chronische Harnwegsinfekte deutlich im Vordergrund stehen. 16 % der Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum - 57 % davon an den Folgen von Infekten, meist septischer Art.

Im Vergleich dazu ergab sich bei sechs von uns zusätzlich untersuchten Patienten mit Lymphosarkom, daß nur in 50 % der Fälle eine leichte Infektanfälligkeit auftrat. Eine eingehendere Untersuchung konnten wir wegen der geringen Fallzahl nicht vornehmen.

5.3.1.2. Gesamt Eiweiß, elektrophoretische Gamma- und Albumin-Fraktion:

Aus dem Zahlenmaterial der Elektrophoresen haben wir nur die Albumin-, die Gamma-Globulin-Fraktion und das Gesamt Eiweiß in unsere Untersuchungen miteinbezogen; die Werte bei 6 Sonderfällen wurden hier nicht berücksichtigt.

In 70 % der Fälle war das Gesamteiweiß im Normbereich. Unter dem Normbereich lagen 29 % der Werte, über dem Normbereich 1 % (Abb. 5).

Der Mittelwert der Relativwerte der Albuminfraktion war mit $\bar{x} = 62,7 \pm 5,7$ gegenüber der Norm signifikant vermindert ($p < 0,01$).

Auch der Mittelwert der Relativwerte der Gamma-Fraktion ($\bar{x} = 12,14 \pm 3,75$) erwies sich im t-Test als signifikant vermindert gegenüber der Norm ($p < 0,001$). Abb. 6 zeigt die Verteilung der elektrophoretisch errechneten Gamma-Globulin-Fraktion in g/100ml. Bei 56 % der 66 unbehandelten Fälle war die Gamma-Fraktion der Elektrophorese unter den Normbereich vermindert, nur bei 1 % über den Normbereich erhöht. Unter dem Mittelwert von 1,0 g% lagen jedoch die Gamma-Globulin-Werte bei 83 % der untersuchten Fälle von chronisch lymphatischer Leukämie.

5.3.1.3. Immunglobuline bei unbehandelten Fällen:

Die Immunglobuline G, A und M wurden bei 60 unbehandelten Patienten quantitativ bestimmt und zum Teil im Verlauf kontrolliert. Wie aus Tab. VI und Abb. 7 hervorgeht, besteht bei dem Gesamtkollektiv der unbehandelten Patienten eine signifikante Erniedrigung aller drei Immunglobuline gegenüber der Norm ($p < 0,001$).

Hinsichtlich der Ig bestand kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten (Tab. VI).

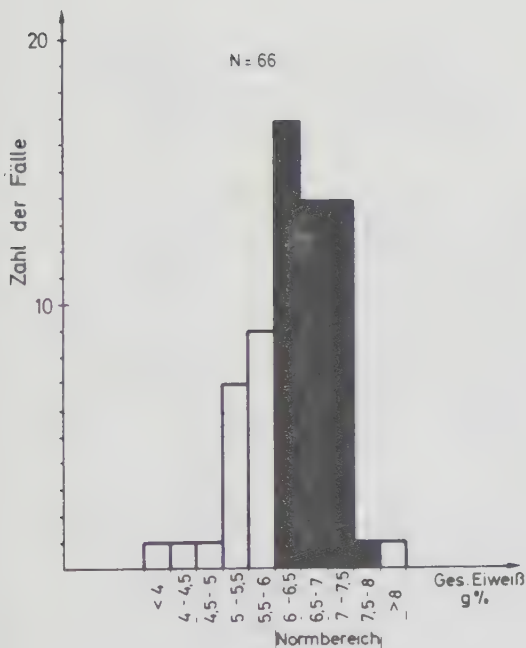


Abb. 5:

Ges. Eiweiß in g/100 ml
bei chronisch lymphatischer Leukämie

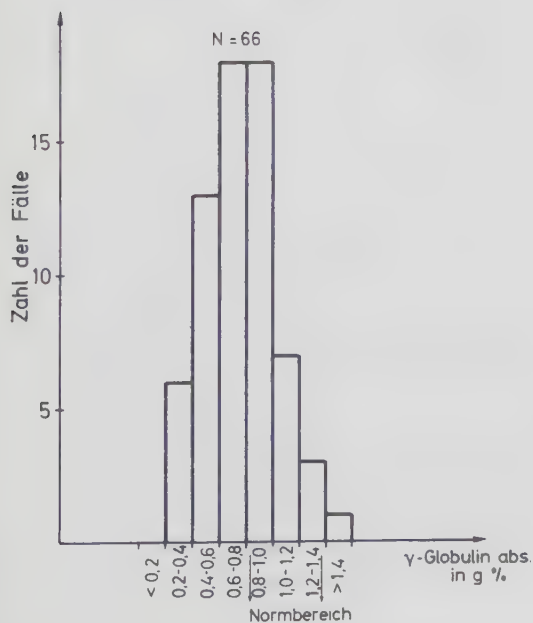


Abb. 6:

Gamma-Globulin (Absolutwert) bei chronisch lymphatischer Leukämie

Zwischen IgG und IgM ergab sich wie auch zwischen IgA und IgM keine Korrelation, jedoch zwischen IgG und IgA (Korr.-Koeff. 0,61, Signifikanz gegen 0: $p < 0,001$).

Bei 48 % der Fälle ($n = 29$) waren gleichzeitig alle drei Immunglobuline vermindert, bei 18 % ($n = 11$) nur IgM, bei 10 % ($n = 6$) IgG und IgA, bei 8 % ($n = 5$) IgA und IgM, bei 3 % ($n = 2$) IgA, bei 2 % IgG. Bei 8 % ($n = 5$) waren alle drei Immunglobuline im Normbereich. Von den typischen Lymphadenosen bzw. Lymphadenosen der neuen Nomenklatur (Kieler Klassifizierung) zeigten nur 4 Patienten (6 %) eine normale Ig-Konzentration.

Die Anzahl aller Patienten mit Werten, die unter dem Normbereich ($\bar{x} - s$) liegen, steigt, wie aus Abb. 7 und Tab. IV ersichtlich, von IgG mit 35 Patienten (58 % der Fälle) über IgA mit 40 Patienten (68 % der Fälle) zu IgM mit 45 Patienten (76 % der Fälle). Bei IgG liegen 33 % der Werte im Normbereich, bei IgA 27 %, bei IgM 17 %. Über dem Normbereich ($\bar{x} + s$) finden sich bei allen Immunglobulinen nur 5-10 % der Fälle.

Rechnet man die Absolutwerte der Immunglobuline in Prozent des Normmittelwertes um, so zeigen 30 % der Patienten eine über 50 %ige Verminderung von IgG, 61 % eine über 50 %ige Verminderung von IgA, 61 % eine über 50 %ige Verminderung von IgM (Abb. 9).

Bei der Untersuchung der Veränderung der Immunglobuline mit fortschreitendem Krankheitsverlauf zeigten die Mittelwerte aller drei Immunglobuline bei Patienten, die während des gesamten Zeitraumes keinerlei spezifische Therapie erhielten, keine signifikanten Veränderungen, wenn auch IgG im Verlauf eine abfallende Tendenz zeigte (Abb. 10).

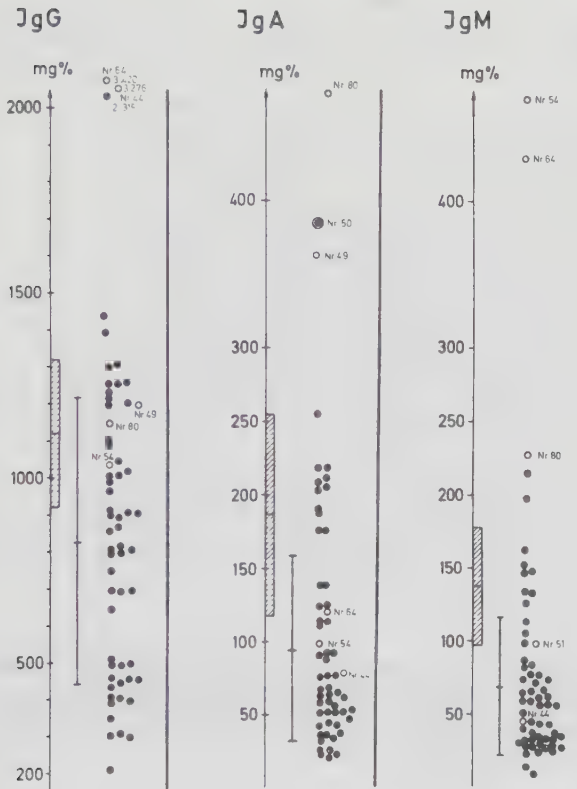


Abb. 7: Immunglobuline G, A, M bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die noch keine Therapie erhielten oder 12 Monate und mehr ohne Therapie waren

○ Sonderfälle

⊙ Nr. 50: Patient fällt mit seinem Wert aus dem Kollektiv heraus ($> \bar{x} + 4s$) siehe Tabelle VI

Um eine übersichtliche Darstellung zu bekommen, teilten wir die Patienten in 5 Gruppen ein: Patienten bei Diagnosestellung (Gruppe I), Patienten 1-12 (Gruppe II), 13-24 (Gruppe III), 25-48 (Gruppe IV) und 60 und mehr

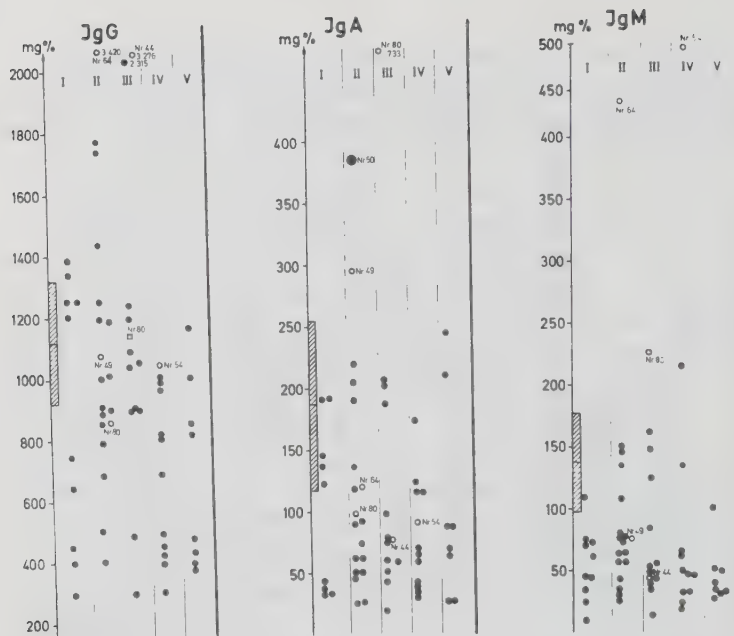


Abb. 8: Veränderung der Immunglobuline G, A, M in den verschiedenen Zeitabschnitten nach Krankheitsbeginn: Gruppe I - 0 Monate, Gruppe II - 1-12 Monate, Gruppe III - 13-24 Monate, Gruppe IV - 25-48 Monate, Gruppe V - 60 und mehr Monate.

Monate (Gruppe V) nach Krankheitsbeginn. Im Verlauf der Erkrankung kam es eindeutig zu einer Zunahme der Fälle, die unter dem Normbereich liegen: Bei IgG von 50 % in der Gruppe I auf 75 % in der Gruppe V, bei IgA von 40 % auf 75 %. Bei IgM liegen schon zu Krankheitsbeginn 90 % der Werte unter dem Normbereich (Abb. 8, Tab. IV).

Der Vergleich mit fünf von uns untersuchten unbehandelten Lymphosarkomen zeigte, daß die Mittelwerte sämtlicher Ig deutlich über denen der Ig bei CLL lagen ($\text{IgG}_{\text{LySa}}: n = 4, \bar{x} = 1572,0 \pm 610,2$; $\text{IgA}_{\text{LySa}}: n = 4, \bar{x} = 171,3 \pm 99,1$; $\text{IgM}_{\text{LySa}}: n = 4, \bar{x} = 175,3 \pm 293,9$).

Immunglobulin	Gruppe	unter $\bar{x} - s$	$\bar{x} \pm s$	über $\bar{x} + s$
IgG	I (n=10)	50% (5)	50% (5)	20% (2)
	II (n=19)	47% (9)	32% (6)	21% (4)
	III (n=13)	39% (5)	46% (6)	15% (2)
	IV (n=12)	67% (8)	33% (4)	-
	V (n= 8)	75% (6)	25% (2)	-
	Σ (n=60)	58% (35)	33% (20)	9% (5)
IgA	I (n=10)	40% (4)	60% (6)	-
	II (n=19)	58% (11)	32% (6)	10% (2)
	III (n=13)	69% (9)	23% (3)	8% (1)
	IV (n=12)	83% (10)	17% (2)	-
	V (n= 8)	75% (6)	25% (2)	-
	Σ (n=59)	68% (40)	27% (16)	5% (3)
IgM	I (n=10)	90% (9)	10% (1)	-
	II (n=18)	72% (13)	22% (4)	6% (1)
	III (n=13)	69% (9)	23% (3)	8% (1)
	IV (n=12)	75% (9)	8% (1)	17% (2)
	V (n= 8)	88% (7)	12% (1)	-
	Σ (n=59)	76% (45)	17% (10)	6% (4)

Tab. IV: Die Anzahl der unbehandelten Patienten mit CLL, die in verschiedenen Zeitabschnitten nach Diagnosestellung hinsichtlich ihrer Immunglobuline unterhalb, innerhalb oder über dem 1s-Bereich liegen.

Bei IgG lagen 3 von 5 Fällen deutlich über, 2 Fälle im Normbereich ($\bar{x} \pm s$), bei IgA lagen 3 Fälle im, 1 Fall unter, 1 Fall über dem Normbereich, bei IgM lagen 3 Fälle unter, 1 Fall im, 1 Fall über dem Normbereich (siehe Tab. II).

5.3.1.4. Immunglobuline und Schweregrad der Infektneigung:

Die statistische Überprüfung der Immunglobulinmittelwerte von Patienten, die keine klinischen Zeichen eines AMS aufwiesen und bei jenen, die deutlich ausgeprägte Infektneigung zeigten, erwies sich bei allen drei untersuchten Immunglobulinen als nicht signifikant. Bei IgG

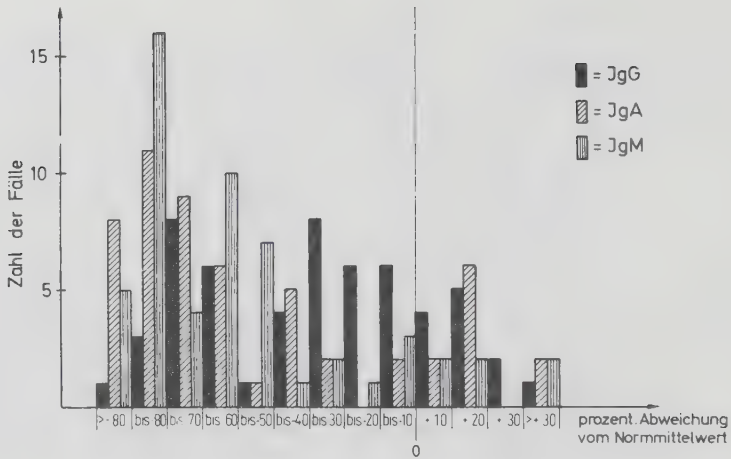


Abb. 9: Prozentuale Abweichung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM vom Normmittelwert bei Patienten mit chronisch lymphat. Leukämie

		IgG	IgA	IgM
Gruppe I	N	10	9	10
	$\bar{x}$	896,7	103,7	54,1
	s	430	67,5	29,1
	V	0,47	0,65	0,54
Gruppe II	N	16	15	16
	$\bar{x}$	1033,3	96,7	76,9
	s	385,9	63,9	39,7
	V	0,37	0,66	0,52
Gruppe III	N	10	11	11
	$\bar{x}$	907,7	99,2	73,5
	s	301	68,6	49,4
	V	0,33	0,69	0,67
Gruppe IV	N	11	11	11
	$\bar{x}$	666,5 *	78,5	66,1
	s	262,1	46,6	58,7
	V	0,39	0,59	0,88

Tab. V: Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient der Immunglobuline IgG, IgA, IgM bei unbehandelten Pat. mit CLL in den verschiedenen Zeitabschnitten nach Diagnostikstellung

* Statistisch signifikante Veränderung zu den Normalwerten von BAUER (12) ($p < 0,001$) KS-Test = hoch signifik.

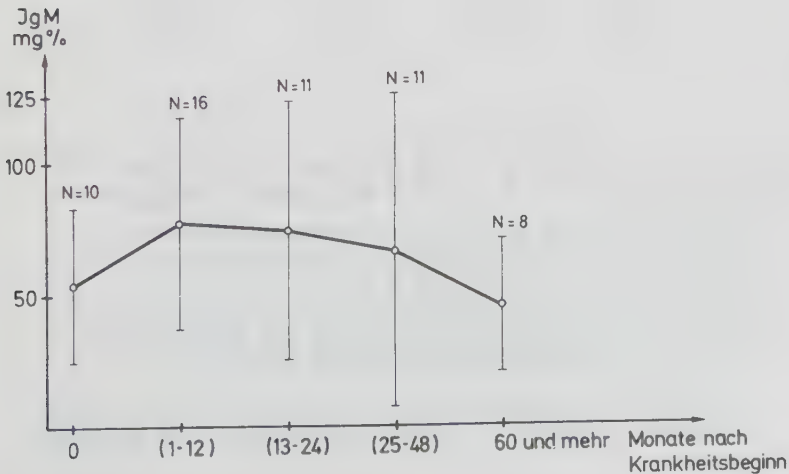
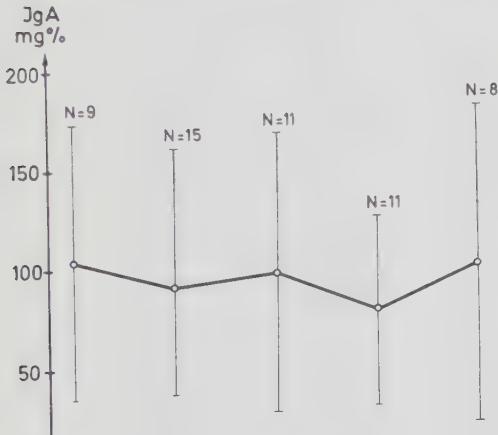
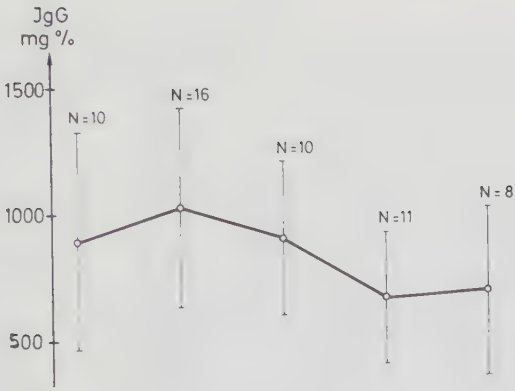


Abb. 10:

Mittelwert und Streuung der Immunglobuline in den Zeitabschnitten nach Krankheitsbeginn bei unbehandelten Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie

		IgG	IgA	IgM
Normalkollektiv BAUER (12)	N $\bar{x}$ s V	25 1119 200 0,19	26 186 69 0,37	26 138 40 0,29
Normalkollektiv BECKER (13)	N $\bar{x}$ s V	150 1250 290 0,23	150 210 82 0,44	150 140 59 0,42
Gesamtkollektiv unbeh. CLL $\ddagger$	N $\bar{x}$ s V	55 824,6 *** 393,4 0,48	53 + 94,1 *** 65,1 0,69	56 67,2 *** 47,7 0,71
CLL Pat. ohne In- fektneigung (AMSØ)	N $\bar{x}$ s V	20 894,2 * 329,0 0,37	18 126,6 * 76,2 0,60	20 64,9 *** 41,2 0,63
CLL Pat. mit star- ker Infektneigung (AMS ++, +++)	N $\bar{x}$ s V	25 678,4 *** 345,7 0,51	24 70,0 *** 49,6 0,71	25 53,0 *** 42,0 0,79
Gesamtkollektiv behandelte CLL (mehr als 12 Mon.)	N $\bar{x}$ s	15 770,8 304,1	15 89,3 89,0	15 69,8 33,1
Ig bei o unbeh. Pat. mit CLL	N $\bar{x}$ s	30 841,5 326,5	29 94,0 65,1	31 72,7 44,9
Ig bei p unbeh. Pat. mit CLL	N $\bar{x}$ s	25 804,4 467,6	24 94,3 66,5	25 60,4 51,0

Tab. VI: Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient der Immunglobuline IgG, IgA, IgM bei Patienten mit CLL im Vergleich zu den Normalkollektiven von BAUER und BECKER et al.

+ Der Wert des Pat.Nr.50 wurde bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt, da er mit seinem Wert aus dem Kollektiv herausfällt ($> \bar{x} + 4s$)

++ Gesamtzahl der ersten quantitativen Ig-Werte bei Pat., die noch nicht oder seit mehr als 12 Monaten nicht therapiert wurden (ohne Sonderfälle, siehe Teil 6)

* $p < 0,05$ (Signifikanz auf dem 5 %-Niveau)

** $p < 0,01$

*** Statistisch signifikante Veränderungen zu den Normalwerten von BAUER ($p < 0,001$) KS-Test = hoch signifik.

lag jedoch der Mittelwert der Patienten ohne Infektneigung ($\bar{x} = 894,2$) deutlich über dem Mittelwert der Patienten mit Infektneigung ($\bar{x} = 678,4$) (siehe Tab. VI). Wie aus Abb. 13 ersichtlich, liegen bei Patienten ohne klinisch manifestes AMS 70 % der Werte bei IgG zwischen 800 und 1400 mg%, bei Patienten mit AMS dagegen nur 32 %; 68 % der Werte liegen bei dieser Gruppe unter 800 mg%. Auch bei IgA differieren die Mittelwerte der Patienten mit ($\bar{x} = 70$ mg%) und ohne ($\bar{x} = 126,6$) AMS deutlich (siehe Tab. VI). Die Werte der Patienten ohne Infektneigung liegen zu 50 % zwischen 0 und 100 mg%, bei Patienten mit AMS zu 80 %. Über 125 mg% liegen bei Patienten ohne Infektneigung ca. 45 %, bei Patienten mit Infektneigung ca. 13 %.

Bei IgM liegen 60 % der Werte mit Infektneigung im Bereich zwischen 0 und 50 mg%, nur 45 % der Werte dagegen von Patienten ohne Infektneigung. Bei IgM ist der Unterschied der Mittelwerte zwischen Patienten mit ($\bar{x} = 53,0$) und ohne Infektneigung ($\bar{x} = 64,9$) jedoch nicht so gravierend, wie bei IgA und IgM.

- 5.3.1.5. Die Untersuchung des Verhaltens der Summe aus den Einzelwerten der drei Immunglobuline G, A, M zum Absolutwert der Gamma-Fraktion der Elektrophorese ergab eine gute Korrelation (Korr.-Koeffizient 0,9046). Der Mittelwert der Summe der Immunglobuline lag bei 1,05 g%, der Mittelwert der Gamma-Globulin-Fraktion bei 0,71 g%. Der Mittelwert des Quotienten aus Gamma-Globulin und der Summe der Immunglobuline lag bei $0,69 \pm 0,13$. Bei sechs Fällen (11,3 %) war die Gamma-Fraktion $\geq$ der Summe aus IgG, IgA, IgM. Diese sechs Fälle wurden bei der Mittelwertberechnung nicht berücksichtigt. Bei 44 Fällen (83 %) lag der Absolutwert der Gamma-Fraktion zwischen $\frac{\sum_{G,A,M}}{2}$ und $\sum_{G,A,M}$.
- Somit lag die Summe der elektrophoretischen Gamma-Fraktion deutlich niedriger als die Summe der Ig.

Unterteilung:	kein tastbarer Lk-Befall	Ø
	vereinzelt bis zu kirsch- große Lk	+
	bis zu bohngroße Lk lokalisiert	++
	generalisierte Lk-Ver- größerung	+++

Nach dieser Einteilung erfolgte die Erstellung von Kontingenztafeln zur Untersuchung der Beziehung zwischen Krankheitsstadium und Immunglobulinveränderungen. Es ergab sich bei allen drei Immunglobulinen keine Signifikanz.

5.3.1.8. Immunglobuline und Therapie:

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Immunglobuline bei Patienten, die über ein Jahr behandelt wurden und Unbehandelten (Tab. VI). Wegen der zu geringen Anzahl kann keine Aussage über den unterschiedlichen Einfluß der verschiedenen Therapieformen auf die Immunglobuline gemacht werden. Aus Tabelle VII wird ersichtlich, daß bei den von uns untersuchten Fällen IgA während der Therapie eine gewisse abfallende Tendenz im Vergleich zu den unbehandelten Lymphadenosen zeigt, IgM jedoch eine ansteigende Tendenz.

Gesamt- zahl der Patienten	IgG						IgA						IgM					
	$\bar{X} - s$		$\bar{X} + s$		$> \bar{X} + s$		$\bar{X} - s$		$\bar{X} + s$		$< \bar{X} - s$		$\bar{X} - s$		$\bar{X} + s$		$> \bar{X} + s$	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Steroide n = 6	4	67	2	33	-	-	5	83	-	-	1	17	6	100	-	-	-	-
ALS n = 2	2	100	-	-	-	-	1	50	1	50	-	-	1	50	1	50	-	-
Zytostatika n = 10	5	50	3	30	2	20	8	80	1	10	1	10	4	40	4	40	2	20
Mehrere Therapie- formen n = 2	1	50	-	-	1	50	2	100	-	-	-	-	2	100	-	-	-	-
Gesamtzahl beh. CLL n = 20	12	60	5	25	3	15	16	80	2	10	2	10	13	65	5	25	2	10
Gesamtzahl unbeh. CLL n = 60	35	58	20	33	5	9	40	68	16	27	3	5	45	76	10	17	4	6
Σ aus beiden Gruppen n = 80	47	59	25	31	8	10	56	71	18	23	5	6	58	73	15	19	6	8

Tab. VII: Gesamtübersicht über Therapieformen und dabei auftretende Immunglobulin-
veränderungen

*Gesamtzahl aller behandelten Patienten ohne Rücksicht auf die Dauer
der Therapie

ALS = Antilymphozytenserum (80)

5.3.1.9. Kasuistik der Sonderfälle:

Patient Nr. 44 S, M.F., ♂ geb. 12.10.08

Diagnose: atypische CLL

Familienanamnese und Anamnese: unauffällig

Beginn der Erkrankung: 1972

Klinische Daten: Juni 1972 generalisierte Lymphknotenvergrößerung; Leukozyten 1500, rel. Lymphozytose von 82 %; Hepatosplenomegalie. Das Sternal- und Lymphknotenpunktat ergab die Diagnose CLL. Juni 1974: zunehmende Müdigkeit, Abgeschlagenheit, ansteigende BKS; hühnereigroße Lymphknotenpakete beidseits submandibulär, in der Hals-, Supraclavikular-, Axillen- und Leistengegend; Hepatosplenomegalie.

Wichtigste Daten der Erstuntersuchung am 28.6.74:

Hypergammaglobulinämie von 30 rel. % bei einem Ges.

Eiweiß von 7,5 g/100 ml;

IgG 3.276 mg%, IgA 79 mg%, IgM 44 mg%, Alpha₂-Haptoglobulin 189 mg%, Transferrin 240 mg%, Coeruloplasmin 60 mg%; Fe 52 µg%.

BKS 78/113; im Blutbild bestand eine normochrome Anämie mit einem Hb von 10,4 g%, 3,6 Mio. Ery und HbE 28,8 % . Leuko 5.500; Differentialblutbild: 2 % Stabkernige, 31 % Segmentkernige, 4 % Basophile, 5 % Monozyten und 68 % Lymphozyten. Thrombozyten: 87.000. Die übrigen blutchemischen Werte waren einschließlich des Urinbefundes regelrecht.

Histologie: Leberhistologie: lymphatische Infiltrate, vorwiegend portal, stellenweise intralobulär. Sternalpunktat: "Das zellreiche Knochenmark zeigt eine deutliche Infiltration mit einem lymphatischen und teilweise auch lymphoblastisch retikulären Zelltyp. Es handelt sich um eine Form, die sich möglicherweise im Sinne eines Immunozytoms weiterdifferenzieren läßt". Lymphknoten: Veränderungen, wie man sie bei einem lymphoplasmozytoiden Immunozytom findet.

Lymphozytendifferenzierung: 43 % T-Zellen

Eine chronische Hepatitis als Ursache für die hohen IgG-werte konnte ausgeschlossen werden.

Der Patient zeigte vor und während der Erkrankung keine erhöhte Infektanfälligkeit. Wegen des subjektiven Wohlbefindens des Patienten wurde auf Therapie verzichtet.

Patient Nr. 49 S, P.K. ♂ geb. 5.11.97

Diagnose: atypische CLL

Familienanamnese: Mutter und Schwester gestorben an "Knochenkrebs", 1 Bruder an Magenkrebs, 1 Bruder an "Blutkrebs".

Anamnese: Seit 1939 chronische Bronchitis

Beginn der Erkrankung: 1974

Klinische Daten: Erstuntersuchung am 25.10.74: reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand, Zyanose der Gesichtshaut; generalisierte, bis zu bohngroße Lymphknotenvergrößerung, Hepatomegalie.

Wichtigste Daten der Erstuntersuchung am 25.10.74:
Gamma-Globulin 11 rel. % bei einem Ges. Eiweiß von 7,7 g/100 ml;
IgG 1192 mg%, IgA 362 mg%, IgM 98 mg%, Alpha₂-Haptoglobin 91 mg%, Transferrin 257 mg%, Coeruloplasmin 39 mg%; Fe 225 ~~µg~~mg%;
BKS 9/19; Blutbild: Hb 10,6 Ery 2,99 Mio., HbE 34,8 ~~pp~~%, Leuko zwischen 10 und 15.000 schwankend, Thrombozyten 43.000. Differentialblutbild: Segmentkernige 5 %, Eosinophile 2 %, Monozyten 1 %, Lymphozyten 90 %.
Elektrolyte unauffällig, Kreatinin 1,4 mg%, Bilirubin 1,15 mg%, direkt 0,26 mg%; die übrigen Laborwerte lagen im Normbereich.

Histologie: Sternalmarkausstriche: Zellarmes Punktat, normale Erythrozytenmorphologie; kleine Lymphozyten, häufig Gumprecht'sche Kernschatten.
Myelotomie: herdförmige, disseminierte Lymphzellinfiltrate aus kleinen reifen Lymphozyten; hochgradiges Ödem, ausgedehnte Erythrozytenextravasate; nahezu völliger Schwund der Granulopoese, linksverschobene Erythropoese.

Lymphozytendifferenzierung: B-Zellen

Der Patient neigt seit Jahren zu Infekten des Respirationstraktes. Während des stationären Aufenthaltes kam es zu einer lokalen Bronchopneumonie.
Die Erhöhung des IgA-Wertes wurde durch zwei weitere quantitative Bestimmungen der Immunglobuline bestätigt.

Patient Nr. 54 S. R.R. ♀ geb. 16.6.23

Diagnose: lymphoplasmozytoides Immunozytom

Familienanamnese und Anamnese: unauffällig

Beginn der Erkrankung: 1972

Klinische Daten: Erstuntersuchung am 14.2.74: in allen typischen Regionen Lymphknotenschwellungen bis zu Walnußgröße. Besonders erschienen die Lymphknotenvergrößerungen in den beiden Halsdreiecken.

Wichtigste Daten der Erstuntersuchung am 14.2.74:

In der Elektrophorese bestand eine normale Verteilung der Eiweißfraktionen.

Für die Immunglobuline ergaben sich normale Werte. 2 Monate später betrug jedoch der von uns untersuchte IgA-Spiegel 497 mg%. Die übrigen Immunglobuline lagen im Normbereich; ebenso Haptoglobin und Transferrin, Coeruloplasmin zeigte einen leicht erhöhten Serumspegel.

Im peripheren Blutbild fanden sich bei 8.300 Leukozyten 62 % Lymphozyten, 4 % Stabkernige, 38 % Segmentkernige, 2 % Monozyten; Thrombozyten: 84.000, Retikulozyten 16 ‰. Das rote Blutbild war mit 12,8 g% Hb bei 4,27 Mio. Ery und HbE von 29,9 % unauffällig. Die BKS war mit 11/23 minimal beschleunigt.

Histologie: Lymphknoten: vollkommen zerstörte Struktur, Lymphozyten und stark basophile Zellen (= Immunoblasten)
Knochenmark: vermehrte Zelldichte durch kleine Lymphozyten mit morphologischen Besonderheiten der Lymphozyten.

Lymphozytenfunktionstest: ausgeprägter T-Zell-Defekt

1974 erfolgte wegen subjektivem Wohlbefinden der Patientin keine Therapie. Im Mai 1974 trat jedoch eine Zunahme der Lymphknotengröße auf, worauf eine Therapie mit Ultralan eingeleitet wurde, die auch im weiteren Verlauf beibehalten wurde.

Patient Nr. 64 S. S.M. ♂ geb. 8.5.06

Diagnose: chronisch lymphatische Leukämie mit Hypergammaglobulinämie

Familienanamnese und Anamnese: unauffällig

Beginn der Erkrankung: 1968

Klinische Daten: Januar 1971 generalisierte Lymphknoten-

vergrößerung bis zu Bohnengröße, Hepatosplenomegalie. Der Patient befand sich in einem reduzierten Allgemeinzustand.

Wichtigste Daten der Erstuntersuchung am 20.1.71:

In der Elektrophorese fand sich eine Hypergammaglobulinämie von 27,7 rel. % bei einem Ges. Eiweiß von 8,1 g/100ml. IgG betrug 3.420 mg%, IgA 120 mg%, IgM 440 mg%. BKS 14/27; Blutbild: Hb 13,0 g%, Ery 4,5 Mio., Leukozyten 85.300, Thrombozyten 59.000, HbE 29,0%, Retikulozyten 5%. Differentialblutbild: Stabkernige 1%, Segmentkernige 8%, Lymphozyten 85%, Eosinophile 4%, Monozyten 2%. Harnstoffwerte um 60 mg% und ein Serumkreatinin von 1,45 deuteten auf eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion hin.

Histologie: Sternalpunktat: normale Zelldichte, vorwiegend kleine reife Lymphozyten. Hämatopoese schlecht vertreten (CLL). Lymphknoten: Vollkommen aufgehobene Follikelstruktur, massenhaft Lymphozyten.

Während des stationären Aufenthaltes im Jahre 1971 wurde der Patient nach Einleitung einer Antikoagulantienbehandlung mit Marcumar extrakorporal bestrahlt. Bereits nach wenigen Tagen gingen die Leukozytenwerte auf 12.000 zurück. Die Hypergammaglobulinämie führte man bei einer pathologischen Bromthaleinretention von 16,4 % auf eine lymphatische Infiltration der Leber zurück. Im Verlauf der Erkrankung trat eine chronische Pyelonephritis (Klebsiellen und Enterokokken) auf. Bei weiteren quantitativen Untersuchungen der Immunglobuline waren IgG und IgM weiterhin stark erhöht. Hämatologisch trat bis 1974 eine mäßige Kompensation ein.

Patient Nr. 73 S, U.G. ♀ geb. 23.9.25

Diagnose: atypische CLL, Morbus Raynaud, Nephrotisches Syndrom mit Nierenamyloidose

Familienanamnese und Anamnese: unauffällig

Beginn der Erkrankung: 1964

Klinische Daten: April 1966: Guter Allgemein- und Ernährungszustand, Lymphknoten submandibulär tastbar, Hepatosplenomegalie; petechiale Blutungen an Beinen, Füßen und Fußsohle. Die CLL erweist sich als nicht behandlungsbedürftig. Im weiteren Verlauf bis 1973 deutlich ausgeprägte Infektanfälligkeit. Im Jahr 1970 Beginn einer zytostatischen Therapie.

Wichtigste Daten der Untersuchung im Juli 1973:

In der Elektrophorese deutlich verringerte Albumin- (55 rel. %) und Gamma-Globulin-Werte (6 rel. %) bei erhöhten Alpha₂- und Alpha₁-Globulinwerten und stark verringertem Ges. Eiweiß von 4,1 g/100 ml. IgG (211 mg%) und IgA (69 mg%) waren vermindert, IgM mit 198 mg% erhöht. Alpha₂-Haptoglobin war mit 394 mg% stark erhöht, Transferrin lag im Normbereich, Coeruloplasmin war mit 18 mg% vermindert. BKS 29/60; Fe 48 µg%; Blutbild: Hb 11,8 g%, Ery 3,74 Mio., Leuko 46.180, Thrombozyten 198.000, HbE 31,5%, Retikulozyten 7 %. Im Differentialblutbild fanden sich 96 % Lymphozyten.

Histologie: Sternalpunktion 1972: erhebliche Lymphozyteninfiltration, wenig Erythropoese
Lymphknoten 1974: (Sektionsprotokoll) diffuse Infiltration durch kleine lymphoide Rundzellen
Leber, Milz und Knochenmark: herdförmige lymphatische Infiltrate
Herdförmige interstitielle Eiweißablagerungen in Lymphknoten, Milz, Knochenmark und an der Mark-Rinden-Grenze der Niere im Bereich lymphatischer Infiltrate

Von Juli 1973 bis März 1974 benötigte die Patientin ständige Gaben von Humanalbumin. Ab Juli 1973 erfolgte eine zytostatische Therapie. Die Patientin zeigte eine ständig stärker werdende Infektabwehrschwäche, der sie im März 1974 erlag.

Patient Nr. 80 S, W.A. ♂ geb. 30.11.01

Diagnose: Chronisch lymphatische Leukämie mit absoluter Granulozytopenie, Herzinsuffizienz

Familienanamnese und Anamnese: Unauffällig

Beginn der Erkrankung: 1971

Klinische Daten: Mai 1972: generalisierte Lymphknotenvergrößerung bis Bohnengröße

Wichtigste Daten der Erstuntersuchung am 15.5.1972:

In der Elektrophorese zeigte sich ein leicht reduzierter Gamma-Globulin-Spiegel von 12 rel. % bei einem Ges. Eiweiß von 5,5 g%. IgG 859 mg%, IgA 99 mg%, IgM war stark vermindert. Die Leukozytenzahl war mit 75.000 stark erhöht bei einem relativen Anteil von 96 % Lymphozyten.

Histologie: Sternalpunktat: massenhaft reifzellige Lympho-

zyten und vereinzelt Lymphoblasten. Selten Granulo- und erythropoetische Vorstufen.

Im Verlauf der Erkrankung trat eine deutlich gesteigerte Infektanfälligkeit zutage. Im Januar 1973 kam es, bedingt durch eine Fehltransfusion (Bestimmung der Blutformel und die Beurteilung der Kreuzreaktion durch das serologische Verhalten des Patientenblutes infolge der Grunderkrankung und wahrscheinlich auch durch die erfolgte zytostatische Behandlung äusserst schwierig), zu einem Ansteigen der Immunglobulinwerte bei IgG auf 3.140 mg%, IgA auf 733 mg%, IgM auf 227 mg%. Der Haptoglobinspiegel lag unter der methodischen Meßbarkeit (< 27 mg%), Transferrin lag bei 1140 mg%, Coeruloplasmin bei 52 mg%. Der Patient erlag am 27.7.73 einer ausgedehnten konfluierenden Bronchopneumonie und der darauf folgenden Bakteriämie (Klebsiellen) mit protrahiert verlaufendem Schock bei rezidivierender Pneumonie.

5.3.2. Haptoglobin, Coeruloplasmin und Transferrin

5.3.2.1. Haptoglobin:

Die 40 Einzelwerte sind in Tabelle III, die weiteren Daten in Tabelle Ia und Ib zusammengestellt; eine Typisierung des Haptoglobins wurde nicht vorgenommen.

Es zeigte sich, daß Haptoglobin in 23 % der Fälle unter dem Normbereich ($\bar{x} - s$) nach BAUER, in 43 % der Fälle in, in 35 % der Fälle über dem Normbereich ($\bar{x} + s$) lag. Im Vergleich mit dem Normbereich von BECKER et al. (Abb.14) (siehe Tab. VIII) lagen 60 % der Fälle im Normbereich, 40 % lagen darüber. Zwischen dem Normalkollektiv und dem Patientenkollektiv bestand hinsichtlich des Haptoglobin-Spiegels kein signifikanter Unterschied (KS-Test: $p > 0,05$ n.s.) (Tab. VIII).

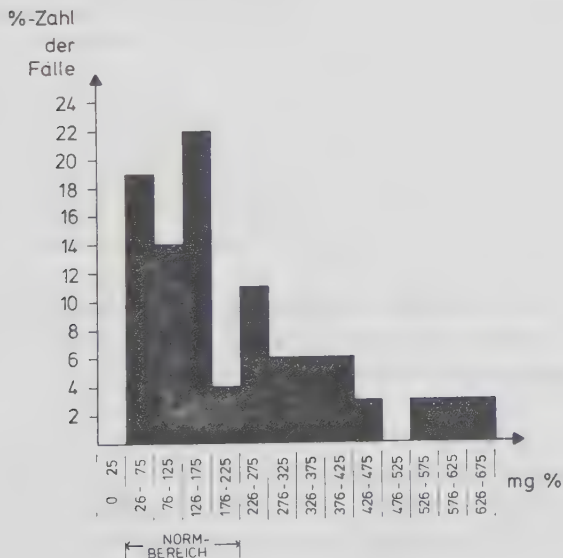


Abb. 14: Alpha₂-Haptoglobin bei chronisch lymphatischer Leukämie (n = 35)

5.3.2.2. Transferrin und Coeruloplasmin

Coeruloplasmin und Transferrin wurden bei 32 bzw. 33 Seren bestimmt (Tab. III).

Es zeigte sich, daß bei Transferrin 88 % der Werte im Normbereich (200-400 mg%) liegen, 12 % unter 200 mg% (Abb. 16). Die statistische Testung der Werte mit dem t-Test ergab eine signifikante Erhöhung des Transferrinwertes bei CLL im Vergleich zu den Normalwerten von BAUER (12). Der statistische Vergleich mit den Normalwerten von BECKER et al. (13) ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Bei Coeruloplasmin lagen 6 % der Werte unter dem Normbereich, 57 % im Normbereich, 37 % lagen darüber (Abb. 15). Bei der statistischen Testung mit dem t-Test erwies sich Coeruloplasmin als signifikant erhöht im Vergleich zu den Normalwerten von BAUER wie auch BECKER et al.

5.3.2.3. Eine Korrelation zwischen Coeruloplasmin und Transferrin bestand bei den von uns untersuchten Werten nicht.

5.3.2.4. Eine Korrelation zwischen Transferrin und Hämoglobin bzw. Erythrozyten konnte nicht festgestellt werden.

5.3.2.5. Eine direkte Korrelation zwischen Transferrinveränderungen und den Immunglobulinen G, A, M konnte von uns nicht festgestellt werden.

Der Mittelwert des Transferrinspiegels bei Patienten ohne erhöhte Infektneigung lag mit $260,4 \pm 62,8$ ($n = 12$) höher als bei Patienten ($n = 16$) mit deutlicher Infektanfälligkeit ($\bar{x} = 227,9 \pm 54,2$). In der Gruppe der Patienten, die kein klinisch manifestes AMS zeigten, lagen nur 8 % (1 Fall) unter der untersten Grenze des

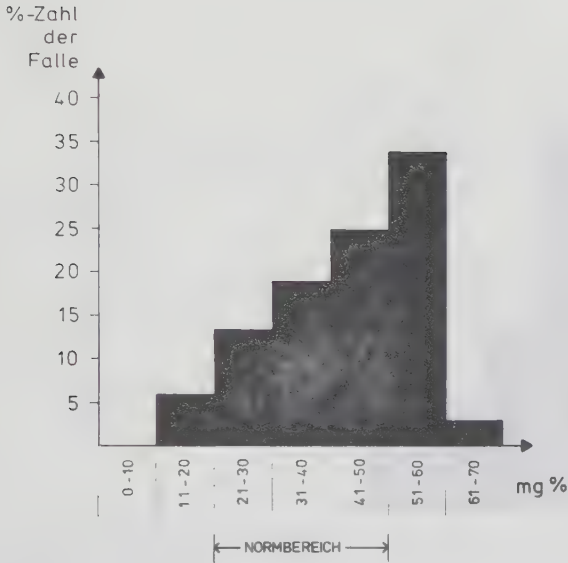


Abb. 15: Coeruloplasmin bei chronisch lymphatischer Leukämie

Normbereiches von 200 mg/100 ml, 92 % lagen im Normbereich. In der Gruppe der Patienten mit ausgeprägtem klinisch manifestem AMS lagen hingegen 19 % unter diesem Wert, 81 % lagen im Normbereich von 200-400 mg/100 ml.

5.3.2.6. Zwischen Transferrin und Serum-Eisen-Spiegel bestand keine Korrelation. 60 % der Serum-Eisen-Werte lagen unter dem Normbereich (Abb. 17).

n = 33

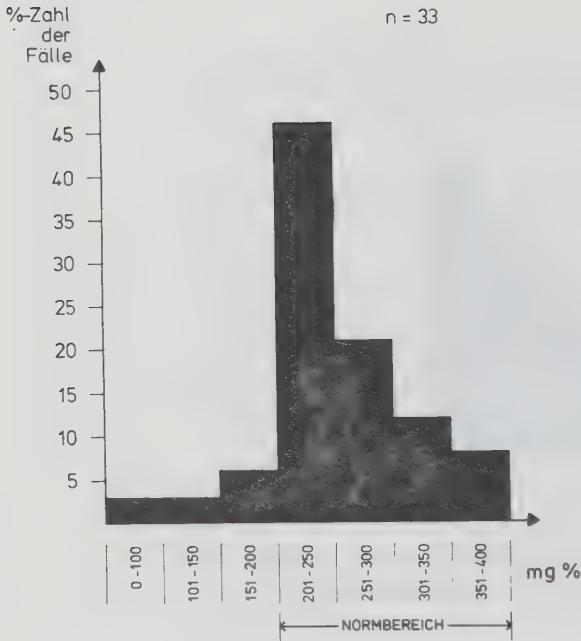


Abb. 16: Transferrin
Transferrin bei chron.
lymphatischer Leukämie

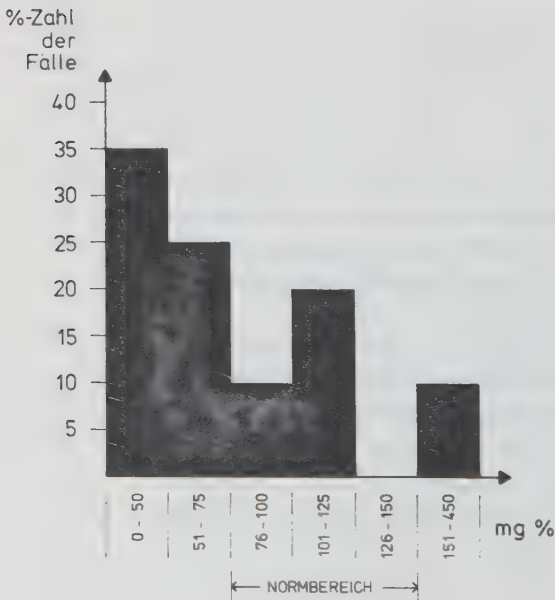
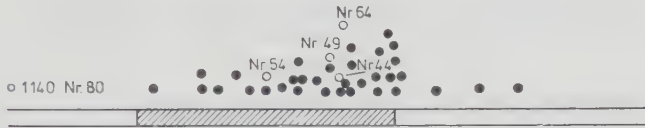


Abb. 17:
Eisen bei chronisch
lymphatischer Leukämie

Transferrin



α_2 -Haptoglobin

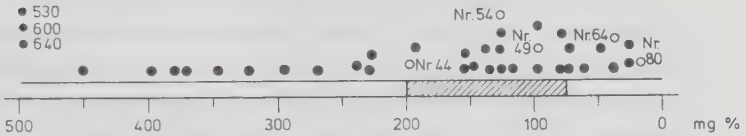


Abb. 13: Serumproteine Transferrin, Alpha₂-Haptoglobin bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie

		Alpha ₂ - Haptoglobin	Coeruloplasmin	Transferrin
Normalkollektiv BAUER (12)	N	15	17	17
	$\bar{x}$	140	32	206
	s	63	8	20
	V	0,45	0,23	0,10
Normalkollektiv BECKER et al.(13)	N	150	150	150
	$\bar{x}$	25-220 ⁺	30	295
	s		5	55
	V		0,17	0,19
Gesamtkollektiv unbeh. CLL	N	35	32	33
	$\bar{x}$	210,80*	43,53***	246,30**
	s	165,87	12,1	63,81
	V	0,787	0,278	0,259
Pat. ohne Infekt- neigung (AMS ø)	N			12
	$\bar{x}$			260,42
	s			62,82
	V			0,241
Pat. mit starker Infektneigung (AMS ++, +++)	N			16
	$\bar{x}$			227,88
	s			54,16
	V			0,238

Tab. VIII: Alpha₂-Haptoglobin, Coeruloplasmin, Transferrin bei Normalpersonen und CLL-Patienten

- *Testung mit KS-Test - n.s. zu Normalwerten von BAUER
- **Testung mit t-Test - signifikant erhöht zu Normalwerten von BAUER ($p < 0,02$), n.s. zu Normalwerten von BECKER
- ***Testung mit t-Test - signifikant erhöht zu Normalwerten von BAUER ($p < 0,005$) und BECKER et al.

⁺Variationsbreite

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

IMMUNGLOBULINE UND ANTIKÖRPERMANGELSYNDROM

Die chronisch lymphatische Leukämie wird von DAMESHEK als akkumulative Erkrankung funktionell mangelhafter Lymphozyten bezeichnet (29), die Immunglobulindeterminanten an der Oberfläche tragen und somit als B-Zellen angesprochen werden können (2, 3, 21, 23, 38, 46 a, 51, 64, 88, 111). Für einen funktionellen Defekt der Lymphozyten bei CLL spricht unter anderem die verminderte Dichte der Immunglobulin-Determinanten der Einzellymphozyten - obwohl die Immunglobulin-Determinanten tragenden Zellen eine Vermehrung zeigen (46 a, 30, 109), verminderte Blastentransformation (23 a) auf Mitogene, die für normale B-Lymphozyten wirksam sind, wie z.B. Pokeweed-Mitogen und die eingeschränkte Rezirkulationsfähigkeit der leukämischen Lymphozyten (20 a, 33 a, 21, 48, 79, 85, 89). Als Folge des funktionellen Defektes der B-Lymphozyten, die sich auch nicht oder zumindest nicht immer zu Ig-sezernierenden Zellen differenzieren können, wird man bei CLL wie auch bei allen anderen neoplastischen Erkrankungen des B-Zell-Systems und im Gegensatz zu T-Zell-abhängigen Erkrankungen eine überwiegende Störung der humoralen und **weniger** der zellulären Immunität erwarten müssen. Auf eine Störung der humoralen - B-Zell-abhängigen - Immunität wiesen bereits klinisch lange bekannte Häufungen der bakteriellen Infektionen besonders des oberen Respirationstraktes hin, im Gegensatz zur Lymphogranulomatose, bei denen man eine Störung der zellulären - T-Zell-abhängigen - Immunität mit besonderer Häufung von Infekten mit Viren, Pilzen und Mycobakterien beobachtete (46 a, 103 a).

Die Infektneigung stellt bei chronisch lymphatischer Leukämie wie auch bei monoklonalen Gammopathien (32 a) häufig ein

initials Symptom dar und ist nicht selten das führende Symptom während des ganzen Krankheitsverlaufes (8, 9, 13, 15, 17, 18, 24, 27, 28, 32, 33, 47, 49, 66, 67, 68, 72, 77, 78, 82, 90, 106, 107, 110, 112). 38 (= 45 %) der 84 von uns untersuchten Patienten mit CLL zeigten eine stark erhöhte Neigung zu Infektionen besonders des oberen Respirationstraktes in Form von gehäuften Pneumonien, Bronchitiden und Sinusitiden. Häufig waren auch grippale Infekte und Infektionen der Harnwege. Zirka 60 % der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten erlagen infolge der schweren Infekte und der darauf folgenden Sepsis.

Aufgrund der häufigen Infektionen der Luftwege wurde eine zusätzliche Insuffizienz der lokalen IgA-Synthese vermutet. Untersuchungen von PATAKFALVI (77) über den IgA-Gehalt von Serum und Speichel unter anderem bei 34 lymphatischen Leukämien ergaben jedoch, daß die IgA-Konzentration im Speichel dieser Patienten leicht, wenn auch nicht signifikant, erhöht war, obwohl die Immunglobuline im Serum signifikant vermindert waren. Eine zusätzliche lokale IgA-Synthesestörung liegt somit nicht vor, sondern eine allgemeine Insuffizienz des humoralen Immunsystems. Der Autor kommt aufgrund seiner Untersuchungen zu dem Schluß, daß die lokale IgA-Bildung von der Synthese des Serum-IgA unabhängig ist.

Da der Zustand der humoralen und zellulären Immunität vor der Manifestation der Leukämie bei den meisten Patienten unbekannt ist, bleibt die Frage offen, ob die Patienten mit CLL vor Manifestwerden der Erkrankung eine Störung der humoralen Immunität hatten und ob diese mit der später auftretenden CLL in kausalem Zusammenhang steht. Interessant erscheint diesbezüglich unsere Beobachtung, daß in 12 Familien unserer Patienten gehäuft Malignome auftreten, die bekanntlich bei den Patienten mit Störung der zellulären oder aber auch der humoralen Immunität häufiger vorkommen

Pat. Nr.	Name Alter Geschl.	Dauer der Infektneigung vor vermutetem Beginn der Erkrankung	Art der Infekte
14	F.J.70 ♀	einige Jahre lt. Angabe der Patientin	Erkältungen, Rippen- u. Bauchfellentzündungen
40	M.A.60 ♂	seit der Kindheit	Grippe, Anginen, Pneu- monien
43	M.J.68 ♂	seit 1953 (20 Jahre vor Diagnosestellung)	Grippale Infekte
43	M.B.63 ♀	seit der Jugend	Tonsillitiden, Stirn- höhleneiterungen, Lungen- fell- u. Rippenfellentz.
49 S	P.K.78 ♂	seit 1939 (1974 Diagno- sestellung)	Bronchitiden
53	R.A.72 ♂	seit vielen Jahren	jede kleinste Verletzung wird zur Blutvergiftung
55	R.M.74 ♂	seit dem 20. Lj.	Tonsillitiden, Anginen, Bronchitis, Schnupfen, gripp. Infekte, Mundwin- kelrhagaden
61	S.I.78 ♀	ca. 4-5 Jahre vor Be- ginn d. Erkrankung	Cystitis
77	W.M.65 ♀	seit der Kindheit	Anginen, Nierenbecken- entzündungen

Tab. IX: Zusammenstellung der Patienten mit CLL, die vermutlich schon vor Beginn der Erkrankung eine gesteigerte Infektanfälligkeit aufwiesen.

Weitere Daten der Patienten siehe Tab. Ia, Ib, III, X

(65) (siehe Tab. X). Erwähnenswert erscheint weiterhin, daß bei 9 unserer 84 untersuchten Patienten eine erhöhte Infektanfälligkeit bereits vor vermutlichem Krankheitsbeginn bestanden hat (siehe Tab. IX). Diese frühe Infektanfälligkeit trifft in 3 Fällen (Pat. Nr. 14, S 49, 55) noch zusätzlich auf eine familiäre Häufung von Malignomen.

Diese und ähnliche Beobachtungen der Literatur (8, 9, 20, 22, 72, 94, 99) können zur Vermutung führen, daß durch diese bestehenden Defekte in der Immunabwehr die Proliferation von neoplastischen Zellmutationen und somit die Entwicklung eines leukämischen Prozesses begünstigt bzw. ermöglicht wird.

Patient	Erkranktes Familienmitglied	Art der Erkrankung
5 B.F. ♀	Bruder	†CLL
7 B.A. ♀	Mutter	†"Unterleibskrebs"
12 E.J. ♂	Vater	†Magenkarzinom
	Bruder	†"Krebs"
14 F.J. ♀	Bruder	†Leukämie
16 F.T. ♀	Vater	†Magenkarzinom
	Bruder	†Darmkarzinom
18 G.K. ♀	Vater	†Leberkarzinom
	Mutter	†Unterleibs- u.Lungenkarzinom
	Schwester	†Mammakarzinom
	Schwester	†Kehlkopfkarzinom
25 H.R. ♂	Bruder	†Leukämie
27 H.K. ♀	Vater	†Leberkarzinom
31 K.T. ♀	Bruder	†"Krebs"
55 R.M. ♂	Bruder	†CLL
65 S.M. ♀	Mutter	†"Leberkrebs"
69 St.G. ♂	Vater	†"Leberkrebs"

Tab. X: Zusammenstellung der Patienten mit CLL, in deren Familien gehäuft Malignome auftreten.

Weitere Daten der Pat. siehe Tab. Ia, Ib, III, IX.

Entsprechend der klinischen Symptomatologie fand man bald nach Einführung der Papierelektrophorese, daß die Lymphadenose-Patienten in der Mehrzahl der Fälle elektrophoretisch eine Hypogammaglobulinämie aufweisen. Schon 1949 wies LÖFFLER auf einen Fall von CLL mit totaler Agammaglobulinämie hin (61). In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Arbeiten über die elektrophoretischen Veränderungen der Serumproteine bei CLL-Patienten veröffentlicht (9, 28, 47, 50, 76, 110, 114). BOLT und Mitarbeiter faßten in einer 1960 erschienen Arbeit die in Literatur zwischen 1952 und 1960 publizierten 554 Fälle von CLL zusammen. Nach ihren statistischen Erhebungen ist im Mittel in 30-40 % aller chronischen Lymphadenosen mit einem "hypogammaglobulinämischen AMS" zu rechnen, wobei der prozentuale Anteil in den einzelnen Arbeiten von ca. 10 % bis ca. 70 % schwankte. Eigene Literaturzusammenstellungen aus fünf Serienuntersuchungen von 1960 bis 1969 von SHAW 1960, BOGGS und FAHEY 1960, MILLER et al. 1961, FAIRLEY und SCOTT 1962, MILLER et al. 1962 ergeben einen mittleren prozentualen Anteil der Hypogammaglobulinämie (unter 0,8 g/100 ml) von 52 % bei 310 Patienten. Die einzelnen Angaben schwanken hier von 36 % bis 67 %. GOLDEN 1962, CONE et al. 1964 stellen bei allen ihren 10 bzw. 15 Patienten eine Hypogammaglobulinämie fest. TADASHI fand 1973 bei der Untersuchung von 104 Patienten mit CLL in 35,6 % der Fälle erniedrigte Gamma-Globulin-Spiegel. Die teilweise differierenden Ergebnisse können durch unterschiedliche "Normalwerte" zum Teil erklärt werden. Bei unseren Untersuchungen erwies sich der Mittelwert der Gamma-Fraktion (CAF-Elektrophorese) als signifikant vermindert gegenüber der Norm. In 56 % der Fälle (n = 66) fand sich eine Hypogammaglobulinämie unter 0,8 g/100 ml, bei 1 % der Fälle zeigten sich über den Normbereich von 1,4 g/100 ml erhöhte Gamma-Globulin-Werte. Über das Auftreten von Hypergammaglobulinämie bei CLL berichten auch SHAW et al. 1960, CREYSEL et al 1957, JIM und REINHARD 1956, FAIRLEY und SCOTT

1962, RAU et al. 1968. Die Angaben schwanken hier von 3 % bis 24 % der untersuchten Fälle. Als Ursache für eine Hypergammaglobulinämie fanden RAU et al. 1968, FIDDES 1972, FAIRLEY und SCOTT 1962, JIM et al. 1956, GRABAR und BURTIN 1964 eine monoklonale Gammopathie. Bei diesen in der Literatur beschriebenen Fällen handelt es sich somit nicht um eine typische lymphatische Leukämie, sondern um ein Immunozytom neuer Nomenklatur. Bei den 84 von uns untersuchten Patienten bestand in keinem Fall eine Paraproteinämie bzw. monoklonale Gammopathie, da wir diese Fälle, die auch immunfluoreszenzmikroskopisch untersucht wurden, als typische Immunozytome betrachteten und hier nicht berücksichtigten.

Zusammenfassend läßt sich hier sagen, daß die Hypogammaglobulinämie ein führendes biochemisches Merkmal der typischen chronischen Lymphadenose darstellt, wenn auch im einzelnen elektrophoretisch normale oder sogar erhöhte Gamma-Globulin-Werte erhoben werden.

Durch Anwendung quantitativer immunologischer Bestimmungsmethoden können heute wesentlich differenziertere Aussagen über immunologische Mangelzustände gemacht werden. Durch sie kann auch ein isoliertes Fehlen bzw. eine starke Verminderung eines oder beider Immunglobuline A und M bei nahezu normaler oder sogar vermehrter Immunglobulinkonzentration festgestellt werden, die sich elektrophoretisch nicht erfassen läßt.

Nach unseren Untersuchungen besteht eine signifikante Verminderung aller drei Immunglobuline gegen unser Normalkollektiv (20-40-jährige). Da der weitaus überwiegende Teil der Patienten mit CLL über 60 Jahre alt ist und die Immunglobuline G und A mit zunehmendem Alter - bei annähernd konstant bleibendem IgM - steigen, müßte mit einem Normalkollektiv höherer Altersgruppe verglichen werden (41, 73, 101, 108). Ein solches Normalkollektiv stand uns nicht zur Verfügung, eine Testung gegen ein unseren Patienten entsprechendes Alters-

kollektiv würde jedoch eine noch höhere Signifikanz ergeben. Am ausgeprägtesten ist die Verminderung der IgM-Konzentration. Entsprechende Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren mitgeteilt (Tab. XI).

Die besonders starken und häufigen Verminderungen von IgM werden bei der Berücksichtigung des prozentualen Anteils der Fälle, bei denen Immunglobulin-Werte unter dem Normbereich liegen ($\bar{x} - s$), deutlich: sie steigt von IgG mit 58 % über IgA mit 68 % zu IgM mit 76 %. Nach Untersuchungen von SZMIGIEL 1971 an 20 Patienten mit CLL liegen 60 % der IgG, 75 % der IgA und 85 % der IgM unter dem 1s-Bereich der Norm, unter dem 1s-Bereich der Norm liegen nach Untersuchungen von FIDDES 1972 ($n = 54$) 21 % der IgG-, 41 % der IgA- und 45 % der IgM-Werte. Die etwas voneinander differierenden Häufigkeitszahlen sind teils durch die unterschiedliche Bestimmungsmethode und teils durch höher gewählten Normbereich (SZMIGIEL) bedingt. Deutlich ist jedoch bei allen diesen Untersuchungen die besonders starke und häufig zu beobachtende IgM-Verminderung. Diese stark ausgeprägte Verminderung des IgM deutet auf eine gestörte primäre Immunantwort hin, da bekanntlich bei der Primärantwort vorwiegend IgM-Antikörper gebildet werden; die IgG-Antikörper-Bildung setzt meist später und bei Sekundärantwort ein.

Der Mangel an IgM steht im Gegensatz zur sehr häufig ausgeprägten Vermehrung von Lymphozyten mit membrangebundenem IgM und weist, wie schon erwähnt, auf eine Funktionsstörung bzw. Differenzierungshemmung zu Immunglobulin-sezernierenden Zellen hin (1, 2, 3, 30, 38, 64).

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von SZMIGIEL und FIDDES lagen bei unseren Untersuchungen 5-10 % der drei Immunglobuline über dem Normbereich. Hierbei könnte es sich um Immunitome handeln. Bei 48 % der Fälle fanden wir eine gleich-

Autor, Jahr	Ig	n	($\bar{x}$ + s) mg%	Anzahl d.Pat. mit Verminderung	Häufigkeit d.Verminderung in %
RUBIN (1969) et al.	G	10		9 unter 800mg%	90
	A	10		5 " 80 "	50
	M	10		9 " 60 "	90
GREY (1971) et al.	G	13		8 unter 800mg%	62
	A	13		9 " 80 "	69
	M	13		11 " 60 "	85
PATAKFALVI et al. (1971)	G	-		-	-
	A	34		32 <(210 ± 28)	94
	M	-		-	-
SZMIGIEL (1971)	G	20	(942 ± 290)	12 <(1117 ± 172)	60
	A	20	(130 ± 74)	15 <(232 ± 66)	75
	M	20	(79 ± 39)	17 <(178 ± 59)	85
RAU et al. (1968)	G	2		2 unter 600mg%	100
	A	2		2 " 5 "	100
	M	2		2 " 3 "	100
MEY et al. (1972)	G		(988 ± 127)		
	A		(91 ± 15)		
	M		(62 ± 8)		
FIDDES (1972) et al.	G	54		20 unter 600mg%	37
	A	54		41 " 140 "	76
	M	54		45 " 60 "	83
SLUNDGAARD et al. (1974)	G		1100,5		
	A		155,5		
	M		54		
WALDMANN et al. (1974)	G		(470-1120)		
	A		(35- 270)		
	M		(10- 200)		
SCHWARZ et al. (1974)	G	19	1080	8 unter (x-s)	42
	A	19	61	16 " "	84
	M	19	71	14 " "	74
Summe	G	118		59	50
	A	152		120	79
	M	118		95	83
Eigene	G	60		35	58
	A	59		40	68
	M	59		45	76
Summe	G	178		94	53
	A	211		160	76
	M	177		143	81

Tab. XI: Konzentration der Immunglobuline und Häufigkeit der Ig-Verminderung bei Pat. mit CLL, zusammengestellt aus Literaturangaben (1968-1974) und eigenen Fällen.

zeitige Verminderung aller drei Immunglobuline, bei 25 % von mindestens einem Immunglobulin, bei 18 % von mindestens zwei Immunglobulinen. Nur bei 8 % aller Fälle fanden sich alle drei Immunglobuline im Normbereich. Die Angaben von RUBIN et al. 1969 und GREY et al. 1971 über die Verminderung aller drei Immunglobuline schwanken von 31-38 % der Fälle, über die Verminderung von mindestens zwei Immunglobulinen von 8-69 %, wobei RUBIN et al. 13 Patienten und GREY et al. ebenso 13 Patienten untersuchte. Nur in 0-8 % der Fälle waren alle drei Immunglobuline im Normbereich.

Nach unseren Untersuchungen besteht eine sehr hohe Korrelation zwischen IgG und IgA, nicht jedoch zwischen diesen und IgM. Entsprechende Ergebnisse wurden von STEIDLE und FATEH-MOGHADAM (103 a) auch bei Lymphogranulomatose und von FATEH-MOGHADAM (32 a) bei monoklonalen Gammopathien erhoben. Dieses Verhalten deutet auf eine gewisse Ähnlichkeit der IgG und IgA bildenden Zellen und einen Unterschied zwischen diesen Populationen und IgM produzierenden Zellklonen hin.

Bei unseren Untersuchungen wie auch bei SLUNDGAARD 1974 zeigten die Mittelwerte der Immunglobuline mit fortschreitendem Krankheitsverlauf keine signifikanten Veränderungen zu den Werten unmittelbar nach Diagnosestellung. Übereinstimmend mit GRABAR et al. 1953, HUDSON et al. 1957, ULTMANN 1959, BOGGS et al. 1960, SZMIGIEL 1971, FIDDES et al. 1972 konnten wir feststellen, daß bei längerer Dauer des Leidens eine Verminderung der Gamma-Globuline bzw. Immunglobuline ausgeprägter ist; diese ist besonders deutlich bei IgG und IgA. Bei IgM liegen schon zu Beginn der Erkrankung 90 % der Werte unter dem Normbereich.

Ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen dem Grad der Verminderung der Immunglobuline und dem Schweregrad der Infektneigung konnte wegen der großen Streuung der Werte

nicht nachgewiesen werden. Die IgG-Spiegel lagen jedoch im Serum von Patienten mit klinisch manifestem AMS zu einem hohen Prozentsatz in deutlich niedrigeren Bereichen als bei Patienten ohne klinisch manifestes AMS (siehe Abb. 13, Tab. VI). MILLER und KARNOFSKI konnten 1961 in ihren Untersuchungen jedoch eine deutliche Korrelation zwischen Antikörpermangel-syndrom und Hypogammaglobulinämie feststellen, FIDLES et al. 1972 zwischen niedrigen Immunglobulinwerten und AMS.

Zwischen dem Grad der Verminderung der Immunglobuline und der Anzahl der Lymphozyten konnten wir keine Korrelation finden, wie auch zwischen den Immunglobulinen und der Lymphknoten-größe bzw. Ausbreitung. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch SCHWARZ et al. 1974 sowie SLUNDGAARD 1974. Dahingegen stellte LUNDGREN mit ansteigender Lymphozytenzahl auch eine Zunahme der Anzahl der Patienten mit niedrigerem IgG und IgA fest, wie auch eine Korrelation zwischen Lymphknotenausbreitung und IgM-Verminderung. Zwischen IgM und der Lymphozytenzahl bestand jedoch auch nach seinen Untersuchungen keine Korrelation.

Übereinstimmend mit SLUNDGAARD 1974 konnten wir bei unseren Untersuchungen keine Korrelation zwischen Immunglobulin-Werten und dem Geschlecht der Patienten feststellen.

Eine zytostatische Therapie hat nach unseren Untersuchungen wie auch nach Angaben anderer Autoren (17, 46, 90, 92) bei CLL keinen wesentlichen Einfluß auf die elektrophoretische Gamma-Fraktion bzw. Immunglobuline im einzelnen. Die Mittelwerte der einzelnen Immunglobuline unterschieden sich bei behandelten und unbehandelten Patienten nicht, wenn auch IgA während Therapie eine deutlich abfallende, IgM jedoch eine deutlich ansteigende Tendenz zeigte. Ob diese mit der erreichten Remission im Zusammenhang steht, bleibt noch offen. Der Einfluß der verschiedenen Zytostatika auf die humorale Antikörperbildung bzw. auf die Synthese der einzelnen Immun-

globuline ist unterschiedlich und unter anderem auch Dosis-abhängig (39, 87, 96). Bei den meisten anderen Hämoblastosen zeigten die mit Zytostatika behandelten Patienten einen signifikanten IgM-Abfall, jedoch keine wesentlichen Veränderungen des IgG und nur eine mäßige Reduktion der IgA-Konzentration (111 a, 103 a, 102). SZMIGIEL, FIDDES et al., GRABAR et al. stellten bei der Untersuchung von Serien therapierter CLL-Patienten einen deutlichen Abwärtstrend aller drei Immunglobuline fest, bei FIDDES vergrößert sich vor allem der Mangel an IgG.

Die deutliche Verminderung der Immunglobuline bei CLL kann erklärt werden durch:

1. mangelhafte Entwicklungstendenz zu Ig-sezernierenden Zellen
2. Reifungsstörung langlebiger B-Lymphozyten zu Plasmazellen
3. Verminderte Plasmazellen in Knochenmarkausstrichen
4. Defektzustand der Ig-sezernierenden Zellen
5. die häufig durch immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen festgestellte Verminderung der Zahl der Ig-haltigen plasmazellulären lymphatischen Zellen (4 a, 46 a, 53 a).

Neuere Untersuchungen zeigen, daß bei CLL, wie bei anderen neoplastischen Erkrankungen des B-Zell-Systems eine signifikante Erniedrigung des IgE-Spiegels besteht (57 a, 103 a, 109, 100). AISENBERG und BLOCH stellten bei leukämischen Lymphozyten vermehrtes IgE an der Zelloberfläche fest (3). Nach SCHWARZ und Mitarbeitern 1974 sowie WALDMANN und Mitarbeitern 1974 korreliert die IgM-Verminderung deutlich mit IgE-Erniedrigung. Bei Patienten mit Neoplasmen, die das B-Zell-System befallen, findet man somit im allgemeinen eine Verminderung aller polyklonaler Immunglobuline (50, 24, 90). WALDMANN und Mitarbeiter stellten weiterhin fest, daß Patienten mit CLL eine bedeutende Reduktion ihrer zirkulierenden Lymphozyten, die normale Oberflächen-Ig besitzen, aufweisen. Wenn aber die Ig-Produktion eine Funktion der B-Zellen ist,

deren Zahl bei CLL sogar vergrößert ist, so muß der Mangel an Immunglobulinen durch eine abgeschwächte Funktion der Zellen bzw. Immunoblasten und eine dadurch verminderte Syntheserate verursacht sein (2, 21, 6, 43, 56, 82, 85, 89, 92, 109, 113).

Die hier dargelegten Ergebnisse zeigen, unter Berücksichtigung auch der bisher mitgeteilten Ergebnisse, daß die quantitative Bestimmung der Immunglobuline zu den wichtigen Untersuchungen für Diagnose, Differentialdiagnose und Verlaufsbeurteilung bei chronisch lymphatischer Leukämie gehört. Eine normale Ig-Konzentration oder die Erhöhung eines der Immunglobuline ohne die Verminderung eines der anderen Immunglobuline bei einer chronischen Lymphadenose soll Anlaß zu erneuten differentialdiagnostischen Überlegungen sein (Immunozytom!). Andererseits muß bei Feststellung einer Verminderung der Ig, insbesondere der des IgM, differentialdiagnostisch an eine chronische Lymphadenose bzw. eine lymphoretikuläre Systemerkrankung gedacht und speziellere Untersuchungen veranlaßt werden. Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline muß auch im Verlauf der Erkrankung durchgeführt werden und zwar besonders dann, wenn der Patient zytostatisch behandelt wird, da diese Therapie ihrerseits ein humorales AMS verursachen könnte (18, 94, 102). Liegen die Immunglobuline eindeutig unterhalb des Normwertes und besteht evtl. auch klinisch gehäufte Infektanfälligkeit, so muß aus den erhobenen Befunden auch eine therapeutische Konsequenz gezogen werden und der Patient nicht nur mit Antibiotika, sondern auch mit Gamma-Globulinen behandelt werden (Substitutionstherapie).

ALBUMIN, TRANSFERRIN UND COERULOPLASMIN, ALPHA₂-HAPTOGLOBIN

Die Verminderung des Albumins und des Transferrins bei gleich-

zeitiger Vermehrung von Coeruloplasmin und Alpha₂-Haptoglobin scheint das gemeinsame Merkmal aller malignen Erkrankungen zu sein (4, 19, 34, 53, 59, 70, 74, 81, 83, 84, 97, 98, 91, 104).

Der Mittelwert von Albumin war bei den von uns untersuchten Fällen in Übereinstimmung mit Untersuchungen von WUHRMANN 1949 signifikant zur Norm vermindert. BOGGS et al. 1960, JIM und REINHARD 1956 stellten jedoch eine nahezu normale Albuminkonzentration fest.

Im Gegensatz zu den erhobenen Befunden bei anderen Malignomen ergab der statistische Vergleich der Transferrinwerte bei allen von uns untersuchten Fällen (n = 33) mit Normalwerten von BECKER et al. (13) keinen signifikanten Unterschied. Im Vergleich mit dem von KORINEK (35) an 60 Normalpersonen festgestellten Normalbereich von 200-400 mg/100 ml lagen 88 % der Werte im Normbereich, 12 % unter dem Normbereich. Falls dieser Befund bei einer größeren Anzahl von Patienten sich bestätigen sollte, würde er einen guten Parameter in der Differentialdiagnose der lymphatischen Leukämie von anderen malignen Hämoblastosen darstellen. RENTSCH stellt jedoch bei 16 Patienten mit CLL eine deutliche Erniedrigung des Transferrinwertes fest. Der Mittelwert seiner Untersuchungen lag mit 225 mg% $\pm$ 48 deutlich unterhalb unseres Mittelwertes von 246 mg% $\pm$ 63. Auffallend und erwähnenswert ist die von uns festgestellte Korrelation zwischen steigender Infektabwehrschwäche und Transferrinverminderung; eine direkte Beziehung zwischen den Immunglobulin-Werten und Transferrin besteht jedoch nicht.

Nach unseren Ergebnissen besteht bei 40 % der Lymphadenosen eine deutliche Erhöhung von Haptoglobin gegenüber dem Normalwert und im ganzen keine signifikante Veränderung gegenüber der Norm. Intravasale Hämolyisen, die zu einer starken Verminderung des Haptoglobin-Wertes führen, fanden sich somit

bei der Erstuntersuchung unseres Untersuchungsgutes nicht. Bei der Verlaufsbeobachtung konnten wir jedoch bei 7 Patienten (= 21 %) einen unter die methodische Meßbarkeit verminderten Haptoglobinspiegel feststellen, der auf die bekannte Häufung der Hämolysen bei Patienten mit CLL hinweist (Autoimmunhämolyse) (83).

Coeruloplasmin war, wie bei anderen malignen Erkrankungen, gegenüber der Norm deutlich erhöht.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Bestimmung der Häufigkeit des Antikörpermangelsyndroms untersuchten wir 84 Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie: 47 männlich, 37 weiblich. Die klinische Beobachtungsdauer aller Patienten lag zwischen 1 und 120 Monaten, in den meisten Fällen über 36 Monaten. 16 % der Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, 57 % davon infolge von Infekten. 76 % aller Patienten waren zwischen 60 und 80 Jahre alt. Hinsichtlich der Altersverteilung besteht zwischen den beiden Geschlechtern kein wesentlicher Unterschied mit der Ausnahme, daß in der Gruppe der über 80Jährigen die Frauen häufiger vorkommen.

Die Auswertung der klinischen Daten ergab bei 64 % aller untersuchten Patienten eine deutlich erhöhte Infektanfälligkeit. Bakterielle Infektionen der Lunge und des oberen Respirationstraktes waren mit 60 % weitaus am häufigsten. Es folgten dann grippale Infekte mit 18 % und Infektionen der Harnwege mit 14 % aller Infektarten. Herpes Zoster trat bei 4 % und Pilzinfektionen nur in 2 % der Fälle auf. Die erwähnte Verteilung der Infektarten deutet auf eine deutlich gestörte humorale und eine nur gering beeinträchtigte zelluläre Immunität hin.

Bei 66 unbehandelten Patienten konnte das Serum vor der Therapie elektrophoretisch untersucht werden. In 70 % der Fälle lag das Gesamteiweiß im Normbereich, in 29 % lag eine Hypoproteinämie vor. Nur 1 % zeigte einen Gesamteiweißwert von über 8 g%.

Der Mittelwert der Relativwerte der Gamma-Globulinfraktion war mit 12,14 g% ($\pm 3,75$) mit einem $p < 0,001$ gegenüber der Norm vermindert. Dieser Befund konnte auch bei Berechnung

der Absolutwerte der Gamma-Globuline erhoben werden. In 56 % der Fälle lag der Wert unter dem Normbereich, nur in 1 % darüber. Bei 83 % der Fälle liegen jedoch die Gamma-Globulinwerte unter dem Normmittelwert von 1 g%.

Die Immunglobuline G, A und M wurden bei 60 unbehandelten Patienten quantitativ bestimmt und zum Teil im Verlauf kontrolliert. Hinsichtlich der Ig bestand kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Alle 3 Immunglobuline waren gegenüber der Norm mit $p < 0,001$ signifikant erniedrigt. Am ausgeprägtesten ist diese Verminderung bei IgM zu verzeichnen. Die Anzahl der Patienten mit Werten, die unter der 1-S-Streuung der Norm lagen, stieg an von IgG mit 58 % über IgA mit 68 % zu IgM mit 76 % der Fälle. Nur bei 5 Patienten (8 %) waren alle drei Ig im Normbereich. Bei IgG liegen 33 % der Fälle im Normbereich, bei IgA 27 %, bei IgM 17 %. Von den typischen Lymphadenosen bzw. Lymphadenosen der neuen Nomenklatur (Kieler Klassifizierung) zeigten nur 4 Patienten (6 %) eine normale Ig-Konzentration. Eine gleichzeitige Verminderung aller drei Immunglobuline zeigten 48 %. Eine isolierte Verminderung von IgM bzw. IgA oder IgG fand sich bei 18 % bzw. 3 bzw. 2 %. Rechnet man die Absolutwerte der Immunglobuline in % des Normmittelwertes um, so zeigen 30 % der Patienten eine über 50 %ige Verminderung von IgG, 61 % eine über 50 %ige Verminderung von IgA bzw. IgM.

Bei der Untersuchung der Veränderung der Ig im weiteren Krankheitsverlauf zeigten die Mittelwerte aller 3 Ig bei Patienten, die keine spezifische Therapie erhielten, keine signifikanten Veränderungen. Im Verlauf der Erkrankung kam es eindeutig zu einer Zunahme der Prozentzahl der Fälle, die unter dem Normbereich liegen: bei IgG und IgA von 50 bzw. 40 % bei Krankheitsbeginn auf 75 % bei der Gruppe über 5 Jahre nach Krankheitsbeginn. Bei IgM liegen bereits bei

Krankheitsbeginn 90 % der Werte unter dem Normbereich. Bei der Betrachtung der Mittelwerte der Ig in den einzelnen Zeitabschnitten nach Krankheitsbeginn ist die abfallende Tendenz der IgG und in geringerem Maße auch von IgM auffällig. IgA zeigt keine wesentliche Änderung.

Die Mittelwerte der Immunglobuline G, A und M bei Patienten mit deutlich erhöhter Infektanfälligkeit waren gegenüber den Patienten ohne erhöhte Infektneigung mit 678,4 mg% gegenüber 894,2 mg%, 70 mg% gegenüber 126,6 mg% bzw. 53 mg% gegenüber 64,9 mg% deutlich niedriger. Die genannten Unterschiede waren jedoch nach statistischer Überprüfung nicht signifikant.

Ebensowenig konnte eine statistisch zu sichernde Beziehung zwischen der Anzahl der peripheren Lymphozyten und den einzelnen Immunglobulinen festgestellt werden.

Zwischen IgG und IgM ergab sich wie zwischen IgA und IgM keine Korrelation, jedoch zwischen IgG und IgA.

Die Mittelwerte der Immunglobuline zeigen bei einer zytostatischen Therapie keinen signifikanten Unterschied zu den Mittelwerten Unbehandelter. IgA zeigte jedoch eine gewisse abfallende, IgM eine ansteigende Tendenz.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß bei der chronischen Lymphadenose eine ausgeprägte Störung humoraler Immunität besteht und daß deren Fehlen eine Ausnahme darstellt. Alle drei Immunglobuline wie auch die elektrophoretische Gamma-Globulinfraction zeigen eine statistisch signifikante Verminderung gegenüber der Norm. Im Vordergrund steht die Verminderung der IgM, die bei 77 % der Fälle nachzuweisen ist. Eine normale Immunglobulinkonzentration oder die Erhöhung eines der Ig ohne die Verminderung eines der anderen Ig bei einer chronischen Lymphadenose soll Anlaß zu erneuten differen-

tialdiagnostischen Überlegungen sein. Wir fanden sie nur bei 4 typischen Lymphadenosen.

Die quantitative Bestimmung der Ig gehört somit zu den wichtigen Untersuchungen für Diagnose, Differentialdiagnose und Verlaufsbeurteilung bei der CLL. Andererseits muß bei Feststellung einer Verminderung der Immunglobuline insbesondere der des IgM, differentialdiagnostisch an eine chronische Lymphadenose bzw. eine lymphoretikuläre Systemerkrankung gedacht und speziellere Untersuchungen veranlaßt werden.

Alpha₂-Haptoglobin wurde bei 40, Transferrin bei 32 und Coeruloplasmin bei 33 Patienten bestimmt.

Zwischen dem Normalkollektiv und dem Patientenkollektiv bestand hinsichtlich des Haptoglobin-Spiegels kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Anzeichen für intravasale Hämolysen fanden sich bei der Erstuntersuchung nicht. Bei der Verlaufsbeobachtung konnten wir jedoch bei 7 Patienten (= 21 %) einen unter die methodische Meßbarkeit verminderten Haptoglobinspiegel feststellen (Autoimmunhämolyse bei CLL).

Im Gegensatz zu erhobenen Befunden bei anderen Malignomen ergab der statistische Vergleich der Transferrinwerte mit den Normalwerten keinen signifikanten Unterschied. Falls dieser Befund bei einer größeren Anzahl von Patienten sich bestätigen sollte, würde er einen guten Parameter in der Differentialdiagnose der lymphatischen Leukämie von anderen malignen Hämoblastosen darstellen.

Eine Korrelation zwischen Transferrin und Coeruloplasmin, zwischen Transferrin und Hämoglobin bzw. Erythrozyten sowie auch zwischen Transferrin und Serum-Eisen-Spiegel bestand nicht. Eine direkte Korrelation zwischen Transferrinverände-

rungen und Ig G, A, M konnte nicht festgestellt werden.

Auffallend ist die von uns festgestellte Korrelation zwischen steigender Infektabwehrschwäche und Transferrinverminderung. Der Mittelwert des Transferrinspiegels lag bei Patienten ohne AMS mit $260,4 \pm 62,8$ höher als bei Patienten mit deutlicher Infektanfälligkeit ($\bar{x} = 227,9 \pm 54,2$). Eine direkte Beziehung zwischen den Immunglobulinwerten und Transferrin bestand jedoch nicht.

Coeruloplasmin erwies sich, wie auch bei anderen malignen Erkrankungen, als signifikant erhöht zu den Normalwerten.

8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ABDOU, N.L., N.I. ABDOU:
Immunglobulin receptors on human leukocytes.
IV. Differences between bone marrow and blood cells in
multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia: effects
of a therapy
J. Lab. clin. Med. 82: 611 (1973)
- 2) AISENBERG, A.C.:
Immunglobulins on the Surface of Human Lymphocytes
Human Pathology - Volume 4: 3 (Sept. 1973)
- 3) AISENBERG, A.C., K.I. BLOCH:
Immunglobulins on the Surface of Neoplastic Lymphocytes
New Engl. J. Med. 287: 272 (1972)
- 4) ALLISON, A.C.:
Haptoglobins
Blut 5: 201 (1959)
- 4 a) ASAMER, H.:
Zur immunzytologischen Charakterisierung immunkompetenter
Lymphozyten
Wien.Klin. Wschr. 84: 401 (1972)
- 5) AUGENER, W.:
Immunanalyse von Glykoproteinen
Proc. XII th Colloqu. Protides Biolog. Fluids
Brügge 1964. p 363. Amsterdam: Elsevier Publ. Co 1965
- 6) BACH, F., K. HIRSCHHORN:
Gamma-Globulin Production by Human Lymphocytes in vitro
Exp. Cell. Res. 32: 592 (1963)
- 7) BAMBACH, M.N.:
Untersuchungen zur Transferrin-Bestimmung
Klin. Wschr. 44: 1276 (1966)
- 8) BARANDUN, S.:
Das Antikörpermangelsyndrom des Erwachsenen
Die gelben Hefte - Immunolog. Inform.d.Behringwerke AG
Heft 9: 346 (1965)
- 9) BARANDUN, S., H. COTTIER, A. HÄSSIG, G. RIVA:
Das Antikörpermangelsyndrom.
Benno Schwabe & Co., Basel 1959
- 10) BARANDUN, S., H.J. HUSER, A. HÄSSIG:
Klinische Erscheinungsformen des Antikörpermangelsyndroms
Schweiz. med. Wschr. 88: 78 (1958)

- 11) BARANDUN, S., G. STÄMPFLI, G.A. SPRENGER, G. Riva:
Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms
Helv. med. Acta 26: 163, 203 (1959)
- 12) BAUER, B.:
Quantitative immunologische Serumproteinbestimmung
Diss. Arbeit München 1972
- 13) BECKER, W., W. RAPP, H.G. SCHWICK, K. STÖRIKO:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen
durch Immunpräzipitation
Z. Klin. Chem. 6: 113 (1968)
- 14) BEGEMANN, H.:
Retikulosarkom und Lymphosarkom: In: Klinische
Hämatologie
Thieme Verlag Stuttgart 1970
- 15) BEGEMANN, H.:
Chronisch lymphatische Leukämie: In: Klinische
Hämatologie
Thieme Verlag Stuttgart 1970
- 16) BEGEMANN, H.:
Die Defektproteinämien: In: Klinische
Hämatologie
Thieme Verlag Stuttgart 1970
- 17) BOGGS, D.R., J.L. FAHEY:
Serum-Protein Changes in Malignant Disease.
II. The Chronic Leukemias, Hodgkin's Disease, and
Malignant Melanoma
J. Nat. Cancer Inst. 25: 1381 (1960)
- 18) BOLT, W., G. ZERLETT, R. TOUSSAINT, F. RITZL:
Zum Antikörpermangelsyndrom bei der chronischen
lymphatischen Leukämie
Münchn. Med. Wschr. 102: 1569 (1960)
- 19) BOZHKOVA, B., N. POPOVA, J. DRAGONOV:
Untersuchungen der Aktivitäten des Coeruloplasmin, der
SGOT, der SGPT und der Cholinesterase bei manchen Neo-
plasmaformen
Z. Krebsforsch. 72: 72 (1969)
- 20) BREM, T.H., M.E. MORTON:
Defective serum gamma-globulininformation
Ann. intern. Med. 43: 465 (1955)

- 20 a) BREMER, K., P. SCHICK, O. WACH, H. THEML, B. BRASS,
H. HEIMPEL:
Rezirkulation von Lymphozyten bei Patienten mit malignen
lymphatischen Systemerkrankungen
Vortrag: 15. Kongr. dtsh. Gesellsch. Hämatologie
Köln 1971; Blut 24: 215 (1972)
- 21) BRITTINGER, G., W. AUGENER, K. BREMER, G. COHNEN,
S. DABAG, K. FISHER, E. KÖNIG, P. MEUSERS:
Der Lymphozyt bei der chronischen lymphatischen Leukämie
Blut 30: 293 (1975)
- 22) BROUET, J.-C., J.-L. PREUD'HOMME, M. SELIGMANN, J. BERNARD:
Blast Cells with Monoclonal Surface Immunglobulin in Two
Cases of Acute Blast Crisis Supervening on Chronic
Lymphocytic Leukemia
Brit. Med. J. 679: 23 (1973)
- 23) CABANILLAS, F.:
T and B Lymphocytes in Chronic Lymphocytic Leukemia
N. Engl. J. Med. 288: 852 (1973)
- 23 a) COHNEN, G., S.D. DOUGLAS, E. KÖNIG, G. BRITTINGER:
Pokeweed mitogen response of lymphocytes in chronic
lymphocytic leukaemia. A fine structural study
Blood 42: 591 (1973)
- 24) CONE, L., J.W. UHR:
Immunological Deficiency Disorders Associated with
Chronic Lymphocytic Leukemia and Multiple Myeloma
J. Clin. Invest. 43: 2241 (1964)
- 25) COTTIER, H.:
Zur Histopathologie des Antikörpermangelsyndroms
Schweiz. med. Wschr. 88: 82 (1958)
- 26) COTTIER, H., S. BARANDUN:
Morphologische Pathologie des Antikörpermangelsyndroms
Helv. Med. Acta 26: 461 (1959)
- 27) CRADDOCK, Ch.G., E.R. ARQUILA, W.H. HILDEMAN, W.A. SKOOG,
R.S. SPARKES, A. WINKELSTEIN:
The Immune System, Immunglobulins, and Some Disorders
of the Lymphatic System
Ann. Int. Med. 64: 687 (1966)
- 28) CREYSSSEL, R., P. MOREL, R. VIEUX, A. PICHAT, P. CROIZAT,
L. REVOL:
L'électrophorese du sérum au cours des hémopathies
malignes
Sang 28: 34 (1957)

- 29) DAMESHEK, W.:
Chronic Lymphocytic Leukemia - an Accumulative Disease
of Immunologically Incompetent Lymphocytes
Blood 29: 566 (1967)
- 30) ESKELAND, T., E. KLEIN, M. INOUE, B. JOHANSSON:
Characterization of Immunglobulin Structures from the
Surface of Chronic Lymphocytic Leukemia Cells
J. Exp. Med. 134: 265 (1971)
- 31) FAHEY, J.L.:
Antibodies and Immunglobulins
IAMA, Oct. 4, 194: 71 (1965)
- 32) FAIRLEY, G.H., R.B. SCOTT:
Hypogammaglobulinaemia in Chronic Lymphatic Leukaemia
Brit. med. J. II: 920 (1961)
- 32 a) FATEH-MOGHADAM, A.:
Paraproteinämische Hämoblastosen. In: Handbuch der
Inneren Medizin Bd. II/5
Herausgeber: H. Schwiegk
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1974
- 33) FIDDES, P., R. PENNY, J.V. WELLS, M.C. ROZENBERG:
Clinical Correlations with Immunglobulin Levels in
Chronic Lymphatic Leukaemia
Aust. N Z J. Med. 2: 346 (1972)
- 33 a) FLAD, H.D., Ch. HUBER, K. BREMER, H.D. MENNE, H. HUBER:
Impaired recirculation of B-Lymphocytes in chronic
lymphocytic leukemia
Europ. J. Immunol. 3: 688 (1973)
- 34) GABL, F., H. HUBER:
Zur immunologischen Mikrobestimmung des Haptoglobins
Wien. Klin. Wschr. 77: 1037 (1965)
- 35) GOLDEN, R.L., D.G. MILLER, H.D. DIAMOND:
Gamma-Globulin Metabolism in Chronic Lymphocytic Leukemia
J. Nat. Cancer Inst. 29: 443 (1962)
- 36) GRABAR, P., P. BURTIN:
Immunoelektrophoretische Analyse
Elsevier Publishing Company/Amsterdam London New York
(1964)
- 37) GRABAR, P., C.A. WILLIAMS:
Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés
électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de
protéines, application au sérum sanguin
Biophys. Biochem. Acta 10: 93 (1953)

- 38) GREY, H.M., E. RABELLINO, B. PIROFSKY:
Immunglobulin on the Surface of Lymphocytes.
IV. Distribution in Hypogammaglobulinaemia, Cellular
Immune Deficiency and Chronic Lymphatic Leukemia
J. clin. Invest. 50: 2368 (1971)
- 39) GRUNBERG, E., R. CLEELAND, N.J. NUTLEY, A. STACHER:
Immunsuppressive Chemotherapie
- 40) HAERKAMP, O.:
Einführung in die Immunologie der Infektabwehr
Med. Welt 23: 543 (1972)
- 41) HAERKAMP, O., D. SCHLETTWEIN-GSELL, H.G. SCHWICK,
K. STÖRIKO:
Serumproteine im hohen Lebensalter unter besonderer Be-
rücksichtigung der Immunglobuline und Antikörper
Klin. Wschr. 44: 725 (1966)
- 42) HITZIG, W.H.:
Zur Laboratoriumsdiagnose des Antikörpermangelsyndroms
Dtsch. med. Wschr. 39: 1721 (1965)
- 43) HITZIG, W.W., et al:
Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin
Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg (1963)
- 44) HOLMBERG, C.G., C.B. LAURELL:
Investigation in serum copper. II. Isolation of the
copper containing protein, and a description of some of
its properties
Acta chem. scand. 2: 550 (1948)
- 45) HUBER, H., H. BRAUNSTEINER:
Funktion und Bildungszellen von Immunglobulinen
Dtsch. med. Wschr. 97: 292 (1972)
- 46) HUBER, H., D. PASTNER, F. GABL:
Laboratoriumsdiagnose hämatologischer und immunologischer
Erkrankungen
Springer-Verlag Heidelberg (1972) p. 158
- 46 a) HUBER, H., Ch. PATHOULI, C. HUBER, G. MICHELMAYER:
In: H. THEMEL und H. BEGEMANN:
Lymphozyt und klinische Immunologie
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1975
- 47) HUDSON, R.P., S.J. WILSON:
Hypogammaglobulinemia and chronic lymphatic leukemia
J. Lab. and Clin. Med. 50: 829 (1957)

- 48) HUHNS, D., E. THIEL, H. RODT:
Immunglobulin-Ablagerungen in Lymphadenose-Zellen
Klin. Wschr. 53: 317 (1975)
- 49) JIM, R.T.S.:
Serum Gamma Globulin Levels in Chronic Lymphocytic
Leukemia
Amer. J. med. Sci. 234: 44 (1957)
- 50) JIM, R.T.S., E.H. REINHARD:
Agammaglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia
Ann. Int. Med. 44: 790 (1956)
- 51) JOHNSON, A.M.:
Immunologic Aspects of Leukemia
NC Med. J. 34: 698 (1973)
- 52) KLEINE, T.O.:
Struktur und Biosynthese von Antikörpern
Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 7. Jg.: 313 (1969)
- 53) KLUTHE, R., H. Heimpel, H. SCHUBOTHE:
Die Bedeutung der quantitativen Haptoglobinbestimmung
in der Diagnostik hämolytischer Erkrankungen
Dtsch. med. Wschr. 89: 785 (1964)
- 53 a) KNAPP, W., H.R.E. SCHUIJT, R.L.H. BOLHUIS, W. HIJMANS:
Surface immunglobulins in chronic lymphatic leukaemia,
macroglobulinaemia and myelomatosis.
Clin. exp. Immunol. 16: 541 (1974)
- 54) KNEDEL, M.:
Persönliche Mitteilungen
- 55) KORINEK, J.:
Immunochemische Bestimmung des Serum-Transferrins bei
Blutspendern
Vnitřní Lékařství 13: 270 (1967)
- 56) KORNHUBER, B.:
Immunologische Aspekte der Leukämie
Monatsschr. f. Kinderheilk. 118: 20 (1970)
- 57) LAMERZ, R., A. FATEH-MOGHADAM, E. IHDE:
Quantitative Immunglobulinbestimmungen
Med. Laboratorium 22: 243 (1969)
- 57 a) LAMERZ, R., A. FATEH-MOGHADAM:
Radioimmunologische Bestimmung von Immunglobulin E
Klin. Wschr. 52: 18 (1974)

- 58) LAMERZ, R., A. FATEH-MOGHADAM, M. KNEDEL:
Zur quantitativen immunologischen Bestimmung von Serum-
proteinen
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 11: 491 (1973)
- 59) LAURELL, C.B.:
Metal-binding plasma proteins and cation transport.
In: F.W. PUTNAM "The plasma proteins", I. Acad. Press
New York and London 1960
- 60) LAURELL, C.B.:
On the biological function of transferrins, coeruleo-
plasmins and haptoglobins
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 17: 111 (1961)
- 61) LÖFFLER, W.:
Skoda im Wendepunkt der Medizin
Wien. klin. Wschr. 618: 771 (1951)
- 62) MANCINI, G., A.O. CARBONARA, J.F. HEREMANS:
Immunochemical Quantitation of Antigens by Single Radial
Immunodiffusion
Immunochemistry, Pergamon Press 2: 235 (1965)
- 63) MANCINI, G., P. VAERMAN, A.O. CARBONARA, F.A. HEREMANS:
A single Radial Diffusion for the Immunological
Quantitation of Proteins
Protides of Biol. Fluids 11: 370 (1964)
- 64) McLAUGHLIN, H., G. WETHERLY-MEIN, C. PITCHER, J.R. HOBBS:
Non-immunglobulin-bearing 'B' lymphocytes in Chronic
Lymphatic Leukaemia
Brit. J. Haematol. 25: 7 (1973)
- 65) MEY, U., B. MALIK:
Untersuchungen der Immunabwehr bei hämatologischen Neo-
plasien
Dtsch. Gesundheitsw. 27: 2033 (1972)
- 66) MILLER, D.G.:
Patterns of Immunological Deficiency in Lymphomas and
Leukemias
Ann. Int. Med. 57,5: 703 (1962)
- 67) MILLER, D.G.:
Immunological Deficiency and Malignant Lymphoma
Cancer 20: 579 (1967)
- 68) MILLER, D.G., D.A. KARNOFSKY:
Immunologic Factors and Resistance to Infection in
Chronic Lymphatic Leukemia
Amer. J. Med. 31: 748 (1961)

- 69) MISZLAY, Z., G. KÜVESI, A. PATAKFALVI, I. BARANYI,
T. JAVOR:
Immunglobulins in sputum and serum in immune deficient
haematological syndromes (Paraproteinaemia, Lymphatic
Leukaemia)
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 30: 231 (1973)
- 70) MONDORF, W., M. KOLLMAR, E. HALBERSTADT, J. FREY:
Untersuchungen über das Verhalten des Coeruloplasmins
unter oralen Ovulationshemmern
Klin. Wo. 46: 958 (1968)
- 71) MONDORF, A.W., G. MACKENRODT, E. HALBERSTADT:
Coeruloplasmin
I. Biochemie des Coeruloplasmins
II. Der Einfluß von Oestrogen auf den Coeruloplasmin-
gehalt des Serums
Klin. Wschr. 49: 61 (1971)
- 72) NAGEL, G.A., Ch. GEIGER:
Krebs und Immunität
Schweiz. Med. Wschr. 101: 1605 (1971)
- 73) NORBERG, R.:
The immunglobulin content of normal serum
Acta med. Scand. 181: 485 (1967)
- 74) NYMAN, M.:
Serum haptoglobin, methodical and clinical studies
Scand. J. clin. Lab. Invest. (Suppl.) 2: 39 (1959)
- 75) OEHME, J.:
Beiträge zur Klinik und Immunologie des AMS
Mschr. Kinderheilkunde 111: 401 (1963)
- 76) ONAT, A., T. COOPER:
Relation of Bone Marrow Findings to Serum Protein
Changes in Lymphosarcoma, Chronic Lymphocytic Leukemia
and Hodgkin's Disease
Blood 15: 114 (1960)
- 77) PATAKFALVI, A., Z. MISZLAI, G. BÖHM:
Vergleichende Untersuchungen des IgA-Spiegels im Serum
und im Speichel bei Leukämien und Paraproteinämien
Blut 22: 86 (1971)
- 78) PAULISCH, R.:
Chronisch-lymphatische Leukämien und humorale Immunität
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79: 510 (1973)
- 79) PENTYCROSS, C.R.:
Chronic Lymphocytic Leukaemia and the Mixed Lymphocyte
Reaction
Lymphology 7: 7 (1974) Georg Thieme V. Stuttgart

- 80) PFISTERER, H., G. MICHELMAYR, E. MEINZEL, H. BOLLAND,
A.D. TSIRIMBAS, B. HORNING, W. RUPPELT, W. STICH:
Lymphopenie durch Antilymphozytenserum bei chronischer
lymphatischer Leukämie
Dtsch. Med. Wschr. 45: 2159 (1968)
- 81) PINEDA, E.P., H.A. RAVIN, A.M. RUTENBERG:
Serum coeruleoplasmin: Observations in patients with
cancer, obstructive jaundice, and other diseases
Gastroenterology 43: 266 (1962)
- 32) RAU, R., Ch. MUELLER-ECKHARDT, K. HUTH, H. LÖFFLER:
Paraproteinämie und AMS bei chronischer lymphatischer
Leukämie
Med. Welt 30. März: 801 (1968)
- 33) REEZINK-BRONGERS, E.E., H.K. PRINKS, H.W. KRIJNEN:
Haptoglobin and increased haemolysis
Vox. sang. 7: 619 (1962)
- 84) RENTSCH, I.:
Quantitative immunologische Transferrinbestimmung
Klin. Wschr. 47: 433 (1969)
- 85) RUBIN, A.D., HAVEMANN, K., W. DAMESHEK:
Studies in Chronic Lymphocytic Leukemia: Further Studies
of the Proliferative Abnormality of the Blood Lymphocyte
Blood 33: 313 (1969)
- 86) SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1968)
- 87) SAHASRABUDHE, M.B.:
Role of immunology in the management of leukemia
Cancer Research Institute (1973)
- 88) SELIGMANN, M., J.-L. PREUD'HOMME, J.-C. BROUET:
The monoclonal nature of lymphatic leukemia
Birth Defects: Original Article Series 11: 163 (1975)
- 89) SENN, H.J., J.F. HOLLAND:
Funktionelle Beurteilung der Infektabwehr bei Leukämien
Schweiz. med. Wschr. 100: 308 (1970)
- 90) SHAW, R.K., C. SZWED, D.R. BOGGS, J.L. FAHEY, M. FREI,
E. MORRISON:
Infection and Immunity in Chronic Lymphocytic Leukemia
Arch. Int. Med. 106: 467 (1960)
- 91) SHINTON, N.K., R.W. RICHARDSON, I.D.F. WILLIAMS:
Diagnostic value of serum haptoglobin
J. clin. Path. 18: 114 (1965)

- 92) SLUNDGAARD A., M.J. SMITH:
Serum Immunglobulin Levels in Chronic Lymphatic Leukaemia
Scand. J. Haematol. 12: 112 (1974)
- 93) SUNDERMANN and SUNDERMANN:
Serum Proteins and The Dysproteinemias
Pitman med. Publishing Co., Ltd. London 1964
- 94) SZMIGIEL, Z.:
Studies on Immunglobulins in Leukemic Patients
Z. Acta Med. Pol. 12: 503 (1971)
- 95) SCHEIDEGGER, I.I.:
Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse
Int. Arch. Allergy 7: 103 (1955)
- 96) SCHEIFFARTH, F.:
Immunsuppressive Therapie und ihre Nebenwirkungen
Med. Klinik 66: 1183 (1971)
- 97) SCHEIFFARTH, F., H. Götz, F. CZAGANY:
Zur quantitativen Bestimmung der Coeruloplasminkonzentration im Serum. Unter besonderer Berücksichtigung von Leberparenchymerkrankungen und malignen Prozessen.
Med. Welt 1449 (1961)
- 98) SCHUMACHER, G., H.D. SCHLUMBERGER:
Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung von Haptoglobin
Klin. Wschr. 40: 67 (1962)
- 99) SCHURKOWITSCH, S.V. et al.:
Leukämie: Antikörper provozieren
Nature 223: 509 (1969)
- 100) SCHWARZ, S., F. GABL, D. PASTNER, H. HUBER, H. BRAUN-STEINER:
Immunglobulin E bei chronischer lymphatischer Leukämie und monoklonalen Gammopathien
Z. Imm.-Forsch. 148: 196 (1974)
- 101) SCHWICK, H.G., W. BECKER:
Humoral antibodies in older Humans
Bayer.Symp.I. "Current problems in immunology".
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York p. 253 (1969)
- 102) SCHWICK, H.G., K. HEIDE:
Prophylaxe und Therapie mit Human-Immunglobulinen
Z. Aerztl. Fortbildung 3: 164 (1969)
- 103) SCHWICK, H.G., K. STÖRIKO:
Qualitative und quantitative Plasmaprotein-Bestimmung durch Immunpräzipitation
Lab. Blätter f. med. Diagn. Mai 1964

- 103 a) STEIDLE, Ch., A. FATEH-MOGHADAM, R. LAMERZ, D. HUHNS,
H. EHRHARDT:
Immunglobuline G, A, M und E bei Lymphogranulomatose
Münch. med. Wschr. 118: 503 (1976)
- 104) STERNLIEB, I. u. J.H. SCHEINBERG:
Coeruloplasmin in health and disease
Amer. N.Y. Acad. Sci. 94: 71 (1961)
- 105) STÖRIKO, K.:
Immunologische Methoden zur Bestimmung von Plasmaproteinen
Ärztl. Laboratorium 11: 189 (1965)
- 106) TADASHI K.:
Clinical aspects of the Plasma Proteins
Igaku Shoin Ltd. Tokyo
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1973
- 107) ULTMANN, J.E., W. FISH, E. OSSERMAN, A. GELLHORN:
The Clinical Implications of Hypogammaglobulinemia in
Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Lymphocytic
Lymphosarcoma
Ann. Int. Med. 51: 501 (1959)
- 108) VEYS, E.M., H.E. CLAESSENS:
Serum levels of IgG, IgM and IgA in rheumatoid arthritis
Ann. rheum. Dis. 27: 431 (1968)
- 109) WALDMANN, T., I.M. BULL, R.M. BRUCE, S. BRODER, M.C. JOST,
S.T. BALESTRA, M.E. SUER:
Serum Immunglobulin E Levels in Patients with Neoplastic
Disease
Journ. of Immunology 113: 379 (1974)
- 110) WALL, R.L., L. SUN, F.E. PICKLOW:
Serum proteins in disease of the reticuloendothelial
system: the significance of Hypogammaglobulinemia
Res. Bull. 2: 50 (1956)
- 111) WILSON, I.D., G.J. NOSSAL:
Identification of Human T and B Lymphocytes in Normal
Peripheral Blood and in Chronic Lymphocytic Leukaemia
Lancet II (1971) p. 788
- 111 a) WOLF-HORNUNG, G., H. ERHART, A. FATEH-MOGHADAM, E. BEIL,
H. GROSSE-WILDE, D. HUHNS:
Erfolg und Risiken programmierter Chemotherapie von
akuten Erwachsenenleukämien
Intern. Arbeitstagung über proliferative Erkrankungen
des myeloischen Systems (Wien 1975)
- 112) WUHRMANN, F.:
Neuere Gesichtspunkte in der klinischen Eiweißchemie
Schweiz. Med. Wschr. 79: 1090 (1949)

- 113) F. WUHRMANN, H.H. MÄRKI:
Dysproteinämien und Paraproteineämie
Verlag Schwabe & Co. Basel Stuttgart 1963
- 114) WUHRMANN F., Ch. WUNDERLY:
Die Bluteiweißkörper des Menschen
Benhold-Verlag Basel III. Auflage (1957)

Die vorliegende Arbeit wurde zum Teil an der I. Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München (Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk), zum Teil am Institut für Klinische Chemie am Klinikum Großhadern der Universität München (Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. M. Knedel) durchgeführt. Für die Gewährung der Arbeitsmöglichkeit in diesen beiden Instituten danke ich Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk und Herrn Prof. Dr. M. Knedel.

Für die Übernahme des Koreferates danke ich Herrn Prof. Dr. M. Knedel.

Herrn Priv. Doz. Dr. A. Fateh-Moghadam möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas danken.

Für die vielen Anregungen bei der Durchführung und die großzügige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit danke ich ganz besonders herzlich Herrn Priv. Doz. Dr. A. Fateh-Moghadam.

Herrn Dr. R. Lamerz möchte ich für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen danken.

Fräulein Marion Hindley und Fräulein A. Brandt danke ich für die Unterstützung bei der technischen Durchführung der Laborarbeiten.

LEBENS LAUF

Am 27. Juni 1950 wurde ich, Annemarie Mlaka, als Tochter des Werkmeisters Georg Mayr und seiner Ehefrau Anna, geb. Mayer, in Peissenberg geboren.

Vom September 1956 bis Juli 1962 besuchte ich die Volksschule in Peiting; vom September 1962 bis Juli 1966 die Mädchenrealschule des Krescentia-Klosters Kaufbeuren. Im September 1966 trat ich nach erfolgreichem Abschluß der Realschule in die 10. Klasse des mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums Weilheim ein, wo ich am 20. Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Am 9. Oktober 1970 schloß ich die Ehe mit Herrn Ing. grad. Eugen Mlaka.

Am 15. Oktober 1970 immatrikulierte ich mich für das Fach Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität München, wo ich am 12.10.71 das Vorphysikum und am 13.4.73 das Physikum ablegte.

Am 1. März 1976 habe ich an der Ludwig-Maximilians Universität München die zahnärztliche Prüfung mit der Note 'sehr gut' bestanden und am 12. März vom Bayerischen Staatsministerium des Inneren die Bestallung als Zahnärztin erhalten.

